

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Dermatitis herpetiforme como manifestación de enfermedad
celiaca.**

**Estudio de factores epidemiológicos, genéticos, clínicos,
diagnósticos y terapéuticos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Paloma Borregón Nofuentes

Directores

Luis Alberto Menchén del Viso
Agustín España Alonso
Rafael Bañares Cañizares

Madrid, 2017



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

FACULTAD DE MEDICINA

Dermatitis herpetiforme como manifestación de enfermedad celiaca.

**Estudio de factores epidemiológicos, genéticos,
clínicos, diagnósticos y terapéuticos**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN
CIENCIAS MEDICO-QUIRÚRGICAS (DEPARTAMENTO MEDICINA) POR:**

Paloma Borregón Nofuentes

Bajo la dirección de los Doctores:

Luis Alberto Menchén del Viso

Agustín España Alonso

Rafael Bañares Cañizares

MADRID 2015

Agradecimientos

A mis padres y a mi hermano por estar siempre ahí, porque sin ellos yo no sería quien soy ni habría conseguido nada de lo que tengo.

A mi abuelo, por sus sabios consejos, por enseñarme que en la vida las opciones fáciles no suelen ser las mejores y por demostrarme que la perseverancia es la que te ayuda a conseguir todas las metas que te propones.

A Manuel, por las horas que no le he dedicado. Por saber ser paciente, el que más y el mejor. Por su ayuda y apoyo incondicional. Por TODO.

A Nacho, que siempre ha estado ahí para resolverme dudas.

A los directores de esta tesis por su ayuda y orientación.

A los pacientes celíacos y sus familiares por su colaboración.

A mis compañeros de la Clínica Universidad de Navarra en Madrid por ponerme siempre las cosas tan fáciles y siempre con una sonrisa.

A Manuel,

*la fuente de mi inspiración y
mi paciente antes incluso de que yo lo supiera*

ABREVIATURAS

DH: Dermatitis herpetiforme.

EC: Enfermedad celiaca.

TG: transglutaminasa

TGt: transglutaminasa tisular

TGe: transglutaminasa epidérmica

DSG: dieta sin gluten

DMID: Diabetes mellitus tipo I

IFD: inmunofluorescencia directa

ÍNDICE

I. RESUMEN EN CASTELLANO	1
RESUMEN EN INGLÉS	5
II. INTRODUCCIÓN	
Dermatitis herpetiforme.....	11
Enfermedad celiaca.....	35
III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	53
IV. PACIENTES Y MÉTODOS.....	61
V. RESULTADOS.....	69
VI. DISCUSIÓN.....	85
VII. CONCLUSIONES.....	101
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	105

RESUMEN EN CASTELLANO

Introducción

La Dermatitis herpetiforme (DH) es una enfermedad autoinmune poco frecuente, con una incidencia en Europa del Norte que varía entre 11.5 y 75 personas de cada 100.000. La enfermedad celiaca (EC) es más frecuente, con una incidencia en Europa de aproximadamente 1%. La DH está infra diagnosticada. El motivo puede deberse a varios factores. Por un lado, la apariencia vesiculosa y el prurito pueden hacer que se confunda con enfermedades dermatológicas más frecuentes. Además debido al rascado predominan las excoriaciones y erosiones. Por otro lado al ser una enfermedad que cursa en brotes a veces el paciente cuando acude al especialista no presenta lesiones típicas. Como los síntomas gastrointestinales solo están presentes en cerca del 20% de los pacientes eso hace que además la enfermedad celiaca subyacente pase desapercibida. La mayoría de los casos de DH tienen EC, de manera que se considera la DH una manifestación de EC. El tratamiento de la DH es la dieta sin gluten (DSG) y la dapsona hasta que la DSG controle la enfermedad.

Pacientes y métodos

Estudio de casos y controles observacional. Los casos son pacientes con Dermatitis herpetiforme (grupo DH) y los controles pacientes celíacos sin dermatitis herpetiforme (grupo EC) y pacientes sanos sin dermatitis herpetiforme ni enfermedad celiaca conocida (grupo SANOS). La Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de Madrid comunicó el estudio. Los voluntarios fueron todos revisados en consulta por la Dra. Paloma Borregón en el Departamento de Dermatología de la Clínica Universidad de Navarra en Madrid, aportando los resultados de las pruebas requeridas.

Objetivos

Caracterizar los aspectos epidemiológicos, genéticos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos en pacientes con Dermatitis herpetiforme y compararlos con los de sujetos con EC sin dermatitis y con sujetos sanos (en el caso de antecedentes y sintomatología).

Resultados

Se estudiaron un total de 110 pacientes, 50 casos con DH, 60 controles con EC sin dermatitis y 50 controles sanos. La edad media fue de 43,53 en el grupo DH, 28,52 y 35,16 en sanos. Los resultados más relevantes del estudio son los referentes las siguientes asociaciones:

26% de pacientes del grupo DH tienen patología tiroidea, 11,7% de EC y 8% de los SANOS. La diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,02$. Odds Ratio: 4). La localización más frecuente de las lesiones es en codos, con afectación en el 100% de los casos. La anemia y ferropenia también es frecuente: 64% de DH, 78,3% de EC con respecto 14% en sanos. Las alteraciones del esmalte, son más frecuentes en DH y EC ($p < 0,05$. Odds Ratio: 6,9).

La asociación en cuanto a tener al menos un familiar celiaco es estadísticamente significativa ($p < 0,05$. Odds Ratio 11). La celiaquía en primos segundos afectos es elevada, con un 18% de los pacientes con DH tiene algún primo segundo celiaco, un 16,66% de los celiacos y solamente 2% de los sanos. Asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$. Odds Ratio 10).

Los antecedentes familiares de psoriasis en celíacos con o sin dermatitis se asocian a enfermedad celíaca ($p = 0,037$. Odds Ratio 2). La demora en el diagnóstico de DH es de más de 20 años en el 20% de los casos, entre 10 y 20 años el 10%, entre 1 y 10 años el 20% y menos de un año el 50%. El diagnóstico erróneo más frecuente es la psoriasis (22% del total de pacientes con DH).

Discusión

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las características epidemiológicas, genéticas, clínicas (excluyendo las manifestaciones cutáneas) ni serológicas entre pacientes celíacos con y sin dermatitis herpetiforme.

Se ha observado que el riesgo de padecer enfermedad celíaca es 2 veces mayor si hay antecedentes familiares de psoriasis, 4 veces mayor si se padece patología tiroidea, casi 7 veces mayor si hay alteraciones en el esmalte dental, 11 veces mayor si hay algún familiar afecto y 10 veces si ese familiar es el hijo de un primo.

Cualquier profesional de la salud que valore a un paciente por lesiones cutáneas muy pruriginosas en superficies extensoras de su cuerpo debe plantearse la posibilidad de que pueda encontrarse ante una dermatitis herpetiforme, sobre todo si además presenta: familiares con enfermedad celíaca, enfermedades autoinmunes, patología tiroidea o síntomas como: alteraciones del esmalte, elevación de transaminasas, ferropenia de larga evolución con mala respuesta a tratamientos, síntomas abdominales inespecíficos como estreñimiento, distensión abdominal, gases.

Proponemos que pese a los posibles antecedentes familiares de psoriasis, se debería poner en duda el diagnóstico de psoriasis en aquellos pacientes en los que las lesiones

sean intensamente pruriginosas y predominen las excoriaciones, sobre todo en codos, haya antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea y antecedentes familiares de enfermedad celiaca, aún en ausencia de sintomatología digestiva. Si además el paciente tiene alteraciones del esmalte, anemia o ferropenia y elevación de transaminasas son datos que apoyan el diagnóstico de DH.

Conclusiones

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las características epidemiológicas, genéticas, clínicas (excluyendo las manifestaciones cutáneas) ni serológicas entre pacientes celiacos con y sin dermatitis herpetiforme. El 95% de los pacientes presentan HLA DQ2 y/o DQ 8. Existe un destacado retraso en el diagnóstico de dermatitis herpetiforme en nuestro medio, hasta el 20% de los pacientes con DH han permanecido 20 años o más sin un diagnóstico correcto. Los codos es el lugar más frecuentemente afectado por la DH, estando afectos en el 100% de casos de nuestra serie. Todos los pacientes refieren vesículas y excoriaciones en zonas de extensión, con intenso prurito.

Existe asociación estadísticamente significativa entre enfermedad celiaca y antecedentes familiares de psoriasis. En el adulto la ferropenia es el síntoma más frecuente y está presente en un 64% de pacientes con DH y 78,3% de celiacos sin DH. La prevalencia de alteraciones del esmalte es muy elevada, tanto en pacientes con dermatitis herpetiforme (44%) como en celiacos sin dermatitis (41,6%), (muy superior al 10% en sanos).

La adherencia a la dieta sin gluten es menor en pacientes con DH que en pacientes con EC sin dermatitis.

RESUMEN EN INGLES

Introduction

Dermatitis herpetiformis (DH) is a rare autoimmune illness, with an incidence in North Europe between 11.5 and 75 of every 100.000 people. Celiac disease (CD) is more frequent, with an incidence in Europe of approximately 1 %. The DH is infra diagnosed. The reason can be due to several factors. On the one hand, the vesicular appearance and the itch can do that it makes a mistake with more frequent dermatologic illnesses. Because of the pruritus the patients scratch them and turn into excoriations and erosions. As gastrointestinal symptoms are only present in close to 20 % of the patients that does that also the underlying EC remains undiagnosed. Most of the cases of DH have EC, so that the DH is considered as EC symptom. The treatment of the DH is gluten free diet (GFD) AND dapsone until GFD controls the illness.

Patients and methods

We performed an observational Case-control study. The cases are patient with DH (group DH) and the controls coeliac patients without DH (group CD) and healthy patients without dermatitis herpetiforme not even well-known EC (group SANOS). The Association of Coeliac and Sensitive to the Gluten of Madrid communicated the study. The volunteers were all visited in the Department of Dermatology of the Clinical University of Navarre in Madrid, by Dr. Borregón.

Aims

The aim of this study is to characterize the epidemiologic, genetic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects in patients with DH and to compare them with those of

subjects with CD without dermatitis and with healthy subjects (in case of personal history and symptoms).

Results

110 patients were studied, 50 cases with DH, 60 control panel with CD without dermatitis and 50 healthy control panel. The middle age was 43,53 in the group DH, 28,52 and 35,16 in healthy. The most important results of the study are the following associations:

26 % of patients with DH has thyroid disease, 11,7 % of EC and 8 % of the healthy ones. The difference is significant ($p < 0,02$. Odds Ratio: 4). The most frequent location of skin lesions is elbows, with them affected in 100 % of the cases. Anemia and iron deficiency are also frequent: 64 % of DH, 78,3 % of EC with regard 14 % in healthy. Alterations of enamel, they are also more frequent in DH and EC ($p < 0,05$. Odds Ratio: 6,9).

The risk for suffering CD is elevated if there is familial history of CD. ($p < 0,05$. Odds Ratio 11), especially if the relative is a second cousin, with 18 % of the patients with DH, 16,66 % of the coeliac ones and only 2 % of the healthy ones. The association is significant statistically. ($p < 0,05$. Odds Ratio 10).

The familiar psoriasis history elevates the risk of suffering CD, with or without dermatitis ($p < 0,037$. Odds Ratio 2). The delay in the DH diagnosis is of more than 20 years in 20 % of the cases, between 10 and 20 years 10 %, between 1 and 10 years 20 % and less than one year 50 %. The most frequent wrong diagnosis given is psoriasis (22 % of the whole of patients with DH).

Discussion

It has been observed that the risk of suffering CD is twice major if there are familiar history of psoriasis, 4 times major if thyroid disease, almost 7 times major if enamel defect, 11 times major if there is some relative with CD and 10 times if this relative is the son of a cousin.

Any professional of the health that values a patient for pruriginous skin lesions on extension surfaces of its body must consider the possibility that it could be DH, especially if it goes with: relatives with CD, autoimmune illnesses, thyroid pathology or symptoms as: enamel defects, elevation of transaminasas, iron deficiency with bad response to treatments and unspecific abdominal symptoms.

We propose that despite the possible familiar psoriasis precedents, it would be necessary to doubt the psoriasis diagnosis in those patients in whom skin lesions are intensely pruriginous and predominate over the extension surfaces, especially in elbows, both personal or familiar history of thyroid illness and familiar history of CD, still in absence of digestive symptomatology. If the patient also has enamel defects, anemia or iron deficiency and a hypertransaminasemia there is information that supports the DH diagnosis.

Conclusions

Differences have not been statistically significant in the epidemiologic, genetic, clinical characteristics (excluding the cutaneous declarations) not serologies between CD patients with and without dermatitis. 95 % of the patients present HLA DQ2 and/or DQ 8. An out-standing delay exists in the dermatitis herpetiformis diagnosis; up to 20 % of

the patients with DH they have remained 20 years or more without a correct diagnosis. The place more often affected by the DH is elbows, being found in 100 % of cases of our series. All the patients recognize vesicles and excoriations in extension areas, with intense itching.

Statistically significant association exists between CD and familiar precedents of psoriasis. In the adult the iron deficiency is the most frequent symptom and it is present in 64 % of patients with DH and 78,3 % of coeliac without DH. The predominance of alterations of the enamel is very high, so much in patients with DH (44 %) as in CD without dermatitis (41,6 %), very superior to 10 % in healthy.

The adhesion to gluten free diet is worse in patients with DH than in patients with EC without dermatitis.

I. INTRODUCCIÓN

DERMATITIS HERPETIFORME

INTRODUCCIÓN

La dermatitis herpetiforme (DH) es una enfermedad ampollosa de origen autoinmune, considerada una manifestación cutánea de la sensibilidad al gluten. Más del 90% de los pacientes tienen evidencia de enteropatía sensible al gluten, que histológicamente puede variar desde linfocitosis intraepitelial en duodeno o yeyuno proximal, a atrofia vellositaria grave de la mayor parte del intestino delgado. Sin embargo, solo el 20% de los pacientes con DH tienen síntomas malabsortivos clásicos de enfermedad celiaca (EC). Tanto la piel como el intestino responden clínica e histológicamente a la retirada del gluten y recurren cuando se reintroduce el mismo dieta. Hay una fuerte asociación genética, con 90% de los pacientes con EC y DH portadores del genotipo HLA de clase II DQ2 codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*02, comparado con solo aproximadamente el 20% de controles sanos en nuestro medio.

El diagnóstico de DH se apoya en cuatro hallazgos clínicos e histológicos:

- Brotos de lesiones papulovesiculosas muy pruriginosas o pápulas excoriadas en superficies de extensión.
- Infiltrado neutrofílico en papilas dérmicas con despegamiento a nivel de la unión dermo-epidérmica.
- Depósito granular de IgA en las papilas dérmicas de la piel normal adyacente a las lesiones.

-La rápida respuesta de la piel, aunque no del intestino, al tratamiento con dapsona.

HISTORIA

En 1884 el médico francés Louis Adolphus Duhring describió en detalle la DH en la Universidad de Pensilvania en Filadelfia, como un cuadro clínico consistente en la presencia de lesiones polimorfas pruriginosas (1). Fue la primera enfermedad cutánea descrita por un dermatólogo americano. En 1888 Jean Louis Brocq describió en París lesiones similares diagnosticadas como “dermatitis pruriginosa polimórfica” (*dermatite polymorphe prurigineuse*) y después de examinar el informe de Duhring, admitió que se trataba de la misma patología. Por esta razón, se utiliza también el término de “enfermedad de Dühring-Brocq” como sinónimo de la dermatitis herpetiforme. En 1890 T Caspar Gilchrist destacó los hallazgos histológicos de la DH, que se incluyeron en la edición de 1897 del libro de texto de Duhring, *Cutaneous Medicine: A Systemic Treatise On the Diseases of the Skin*. No fue hasta mediados del siglo XX cuando se describió por primera vez una terapia eficaz para la DH; así, en 1940 Costello demostró que la sulfapiridina era un tratamiento efectivo para la DH, y la respuesta a la misma se empezó a usar como prueba diagnóstica; y en 1953 se demuestra que también es efectiva en DH la dapsona (diamino-difenil sulfona), análogo químico de la sulfapiridina. La asociación de la DH con patología intestinal fue descrita por Marks y sus colaboradores en 1966, y un año más tarde Fry describió su relación con la intolerancia al gluten. En ese mismo año, a través del estudio de inmunofluorescencia directa, Cormane describió la presencia de depósitos granulares de inmunoglobulinas a nivel de las papilas dérmicas. Poco después JB van der Meer

confirmó la presencia de IgA como la inmunoglobulina predominante depositada en las lesiones de la dermatitis herpetiforme de forma granular, lo que permitió por primera vez diferenciarla de otra enfermedad ampollosa, la dermatosis IgA lineal. En 1973 se demostró que la dieta sin gluten estricta (DSG) produce la remisión de las lesiones cutáneas. En 1986 se descubre que los anticuerpos antiendomio de tipo IgA son muy específicos para DH y EC. En 1997 se descubre el fondo inmunogenético común de DH y EC, con asociación estricta con los alelos HLA DQ A1*0501 Y DQ B1* 02, que codifican el heterodímero HLA-DQ2, y en 2003 se identifica la transglutaminasa epidérmica como autoantígeno en la DH (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La DH es una enfermedad poco frecuente con distinta prevalencia en función de la población estudiada. Predomina en la raza caucásica y es rara en americanos, africanos y asiáticos, aunque cada vez hay más casos publicados en japoneses. Así, la incidencia depende de la zona geográfica, variando en los estudios epidemiológicos de Europa del Norte entre 0.4 y 3.5 por cada 100,000 personas al año y la prevalencia entre 1.2 y 75.3 por cada 100,000 personas (3-10). Otro estudio poblacional en Utah encontró tasas de prevalencia similares, dato de esperar ya que hay gran proporción de individuos con antepasados del Norte de Europa (11). Con el paso de los años la incidencia está disminuyendo, probablemente debido al mejor diagnóstico de la enfermedad celiaca subclínica e inicio más temprano de la dieta sin gluten. Un estudio en Finlandia en el que se comparó la incidencia durante 3 décadas desde 1970 demostró una incidencia anual estimada para cada década de 5.2, 2.9 y 2.7 por cada

100,000 personas respectivamente (5). Un estudio en el Reino Unido también encontró una disminución de incidencia de 1.82 por 100,000 personas/año en 1990 a 0,8 por cada 100,000 personas/año en 2011 (12). Se ha observado una incidencia familiar de entre el 2,3-6,5% (13-16).

Parece que es discretamente más frecuente en hombres que en mujeres pero de desconoce la causa (ratio 1.1-1.9: 1). Esto contrasta con la mayor frecuencia de enfermedad celiaca en mujeres (12, 17-20).

Se puede presentar a cualquier edad, aunque la edad más frecuente al diagnóstico es la tercera y cuarta década (5). Es infrecuente en niños. En un estudio reciente en 159 pacientes con DH aproximadamente el 27% de ellos tenían menos de 10 años y 36% menos de 20, demostrando que la DH al menos en Italia es más frecuente de lo esperado en otros países (21). En la infancia parece afectar a ambos sexos por igual.

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la DH es compleja y multifactorial, con una base genética y autoinmune influenciada de manera determinante por factores ambientales, fundamentalmente la ingesta de gluten. A esto parece deberse la diferente prevalencia y distribución geográfica de la DH.

El **estudio genético** de pacientes con DH así como EC ha demostrado fuerte asociación con los alelos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad DQA1*0501 y DQB1*02 en el cromosoma 6. Estos genes codifican la proteína HLA-DQ2. En diferentes estudios se ha encontrado HLA DQ2 en un 86% y 95% de los pacientes con DH, que

contrasta con el 25% encontrado en controles sanos. El resto de los pacientes con DH (5-12%) tenían los alelos DQA1*03 y DQB1*0302 que codifican HLA-DQ8. La importancia de HLA DQ2 y DQ8 se relaciona con su papel en la respuesta inmune contra péptidos de gliadina (21-23) así como su importancia diagnóstica por su elevado valor predictivo negativo.

Otros factores genéticos independientes del HLA también parecen tener un papel en el riesgo de desarrollar DH. Se ha descrito la asociación de EC con variantes genómicas en la región de la interleukina-1 (IL-1) e interleukina-21 (IL-21) del cromosoma 4q27 (24-26). Hay un estudio en gemelos monozigotos, uno con DH y otro con EC, sugiriendo el papel de los factores ambientales en el desarrollo de estas enfermedades. Hervonen et al. publicaron que el 18% de los pacientes con DH tenían un familiar de primer grado celiaco o con DH (27,28). Esto pone de manifiesto la importancia del cribado en familiares de primer grado de los pacientes para diagnosticar enteropatía sensible al gluten silente o latente, ya que en la incidencia de DH o EC es 15 veces mayor que en población.

La importancia del **gluten** en la patogénesis de ambas enfermedades queda clara con la remisión de las dos enfermedades con la eliminación del gluten de la dieta (16, 20). El gluten es un conjunto de proteínas encontrada en el trigo, la cebada y el centeno. Al digerirse la comida con gluten, la gliadina, que es la fracción soluble en alcohol del gluten, provocaría una respuesta inmune en individuos predispuestos genéticamente. El **mecanismo potencial por el que con la exposición al gluten se podría desarrollar DH** es el siguiente (27, 29-34):

-Tras la ingestión y digestión de la comida con gluten, la gliadina se absorbe en la mucosa intestinal.

-La gliadina es deaminada por la transglutaminasa tisular (TGt) en la mucosa del intestino.

- Los péptidos deaminados de gliadina se unen a las moléculas HLA DQ2 o HLA DQ8 – que muestran una elevada y específica afinidad por los mismos – en las células presentadoras de antígeno, donde son reconocidas por linfocitos T cooperadores (T helper o Th) en la lamina propia.

-Los linfocitos T activados proliferan y producen citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz desencadenándose la respuesta inflamatoria, responsable de la destrucción de la mucosa intestinal. Los linfocitos T helper estimulan a los linfocitos B, que producen anticuerpos contra la TG t. Estos anticuerpos son fundamentalmente de tipo IgA, contra la gliadina y harán reacción cruzada con la trnsglutaminasa epidérmica (TGe).

-Con el tiempo, se puede dar la dispersión de epitopos (el desarrollo de una respuesta inmune contra uno o múltiples antígenos endógenos debido a la exposición de un antígeno endógeno durante el daño tisular) y puede contribuir a la producción de anticuerpos que sean capaces de unirse a la TGe.

-Los anticuerpos IgA anti-TGe circulan por sangre hasta alcanzar la dermis, donde forman inmunocomplejos con la transglutaminasa epidérmica que se depositan en las papilas dérmicas y estimulan la quimiotaxis de neutrófilos y la formación de una hendidura proteolítica en la lámina lúcida, produciendo una ampolla.

CLÍNICA

Los pacientes con DH pueden tener lesiones cutáneas, orales y gastrointestinales, relacionadas con la sensibilidad al gluten.

Manifestaciones cutáneas

La DH es una condición de por vida, pero el curso clínico de la piel es variable entre un paciente y otro. Por lo general la enfermedad cursa en brotes, pero en algunos pacientes duran varios días y permanecen largos periodos asintomáticos, mientras que otros desarrollan síntomas continuamente y lo que varía es la severidad de las lesiones en los brotes. La distribución clínica y la morfología de las lesiones cutáneas son el sello de la DH (16,35). Las lesiones clásicas de DH son pápulas y vesículas pruriginosas agrupadas (de ahí su nombre herpetiforme) (Figuras 1-3). Debido al intenso prurito los pacientes a menudo se rascan las vesículas y por ello pueden presentar solo erosiones y excoriaciones, hecho que dificulta el diagnóstico (36) (Figura 4).

Las lesiones se distribuyen simétricamente en superficies extensoras de extremidades superiores e inferiores, en codos, rodillas, cuero cabelludo, nuca y glúteos. Cara e ingles se afectan con menos frecuencia. Generalmente las lesiones curan sin dejar cicatriz, aunque en ocasiones puede quedar hiperpigmentación residual (17) (Figura 4). La severidad del cuadro varía, desde pacientes con lesiones localizadas solamente en codos, región dorsal de antebrazos y rodillas a pacientes con lesiones por todo el tronco y extremidades.



Figura 1. Vesículas y pápulas con distribución simétrica y bilateral en codos.



Figura 2. Detalle de vesículas en codo



Figura 3. Vesículas agrupadas con distribución herpetiforme en rodilla.



Figura 4. Excoriaciones y máculas hiperpigmentadas en zona sacra y glúteos.

También se han descrito petequias o máculas purpúricas en dedos, palmas o plantas (Figuras 5 y 6), sobre todo de niños pero también en adultos, pero este tipo de lesión es menos habitual. A veces estas lesiones son la primera manifestación de la enfermedad (38-41). No se han descrito lesiones en el dorso de manos ni pies. La mano dominante suele afectarse con más frecuencia, lo que sugiere el traumatismo como factor etiológico.



Figuras 5 y 6. Vesículas y petequias en planta de pies.

Manifestaciones orales

La afectación de la mucosa oral en la DH es rara pero está descrita (41), aunque los casos publicados no confirman el diagnóstico mediante inmunofluorescencia de las lesiones orales, por lo que no queda claro si esta afectación es por la DH o debido a la enfermedad celiaca que por sí sola se ha asociado con aftas y úlceras orales (Figura 7).

Se han descrito aftas, vesículas, máculas eritematosas y erosiones de la mucosa oral, incluyendo la lengua. Se pueden acompañar de dolor y sensación de quemazón (42-45).



Figura 7. Aftas orales.

Tanto en la EC como en la DH se han descrito **alteraciones dentales** (16, 42, 45). Se pueden ver defectos del esmalte en la dentición permanente tanto de niños como de adultos con EC y DH (46, 47). Los hallazgos más frecuentes en pacientes con DH son surcos horizontales, defectos en el color del esmalte y pits grandes (Figura 8). En algunos niños se da el retraso de la erupción dentaria. En una serie de 30 adultos con DH 53% tenían defectos del esmalte comparado con solo un 2% de controles sanos (46).

Un estudio demostró que los familiares de primer grado de pacientes con EC tienen a menudo defectos del esmalte también, lo que sugiere una etiopatogenia común en la EC y los defectos del esmalte (48). La patogenia de esta alteración en EC y DH es aún desconocida.



Figura 8. Alteraciones en el esmalte dental.

Manifestaciones gastrointestinales

La DH se considera la manifestación cutánea de la sensibilidad al gluten. La mayoría de los pacientes con DH (75 a 90%) tienen enfermedad celiaca, clínica o subclínica. Los hallazgos en intestino delgado pueden variar desde incremento de linfocitos intraepiteliales hasta atrofia de vellosidades e hiperplasia de criptas (36, 49-51).

A pesar de la presencia de anormalidades histológicas en el intestino, solo una minoría de pacientes con DH desarrolla síntomas gastrointestinales. Los pacientes sintomáticos pueden padecer dolor, distensión abdominal, retortijones, diarrea o estreñimiento. Muchos de los pacientes presentan síntomas durante años por la EC subyacente, que mejoran con la dieta sin gluten (DSG). De hecho, el déficit de hierro puede ser el único

indicador aislado de EC en un paciente con DH (16,50). Además como la EC puede causar gastritis atrófica, la anemia perniciosa puede ser también el único hallazgo (51).

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Además de la enfermedad celiaca otras enfermedades ocurren con mayor frecuencia en pacientes con DH. Ya se ha mencionado la anemia ferropénica y la anemia perniciosa.

Las enfermedades autoinmunes tienen una estrecha relación con la DH. Hay un aumento de prevalencia de enfermedad tiroidea y presencia de anticuerpos antimicrosomales en pacientes con DH (51-53). El hipotiroidismo es más frecuente que el hipertiroidismo. La edad avanzada y la presencia de anticuerpos antimicrosomales se asocian con mayor riesgo de patología tiroidea (52). La prevalencia de la diabetes tipo I (DMI) también está aumentada en los pacientes con DH y en sus familiares de primer grado. La prevalencia de diabetes varía entre el 2,3% y el 5% en los pacientes con DH, que es similar a la de los celíacos, pero mucho mayor que en población general (51,54-56). Rara vez la enfermedad de Addison se ha encontrado asociada con DH (57). Sí se ha descrito la coexistencia de DH y vitíligo (51, 58,59). Además la alopecia areata, cuya asociación con vitíligo y DMID es conocida, también se ha asociado a DH (55). Por otro lado algunas enfermedades del tejido conectivo también ocurren con mayor frecuencia como el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (51, 60). Se desconoce si la DSG reduce el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes.

Los pacientes, debido a la enfermedad celiaca (EC) tienen más riesgo de osteoporosis y fracturas, pero no se han hecho estudios sobre el riesgo de fractura o alteraciones óseas en pacientes con DH (61-64).

Mientras que los pacientes con DH no parecen tener mayor mortalidad por neoplasias, algunos estudios revelan mayor riesgo de linfoma no Hodgking (20, 35, 63-68). Los familiares de primer grado de pacientes con DH no tienen mayor incidencia de linfoma ni el linfoma T asociado a enteropatía, que tradicionalmente se ha asociado a EC, ni linfoma B que puede ocurrir a nivel intra o extraintestinal. A día de hoy no está claro si la adherencia a la DSG protege contra el desarrollo de linfoma en pacientes con DH (65-69).

DIAGNÓSTICO

Los pilares fundamentales del diagnóstico de la DH son los hallazgos de la exploración física, el estudio histopatológico de las lesiones, la inmunofluorescencia y los estudios serológicos (24).

La clínica es sugestiva de DH pero dada la variedad de presentación es necesaria la confirmación mediante pruebas complementarias.

Histopatología

Una biopsia mediante un punch de 4 mm es suficiente para el estudio histológico y lo ideal es que englobe una pequeña vesícula entera intacta. Si no hay ninguna deberá

tomarse de un área inflamada intacta. Las biopsias de piel excoriada pueden ser inespecíficas (70, 71).

Los hallazgos histológicos dependen del tiempo de evolución de la lesión. Las lesiones muy recientes presentan únicamente colecciones de neutrófilos y fibrina en la punta de las papilas dérmicas (microabscesos papilares). Las lesiones de más de 48 horas empiezan a demostrar vesiculación subepidérmica en la punta de las papilas, que confluye para formar ampollas subepidérmicas más grandes que contienen neutrófilos, eosinófilos y fibrina (Figura 9). Suele acompañarse de un infiltrado linfohistiocitario perivascular mixto en dermis (71).

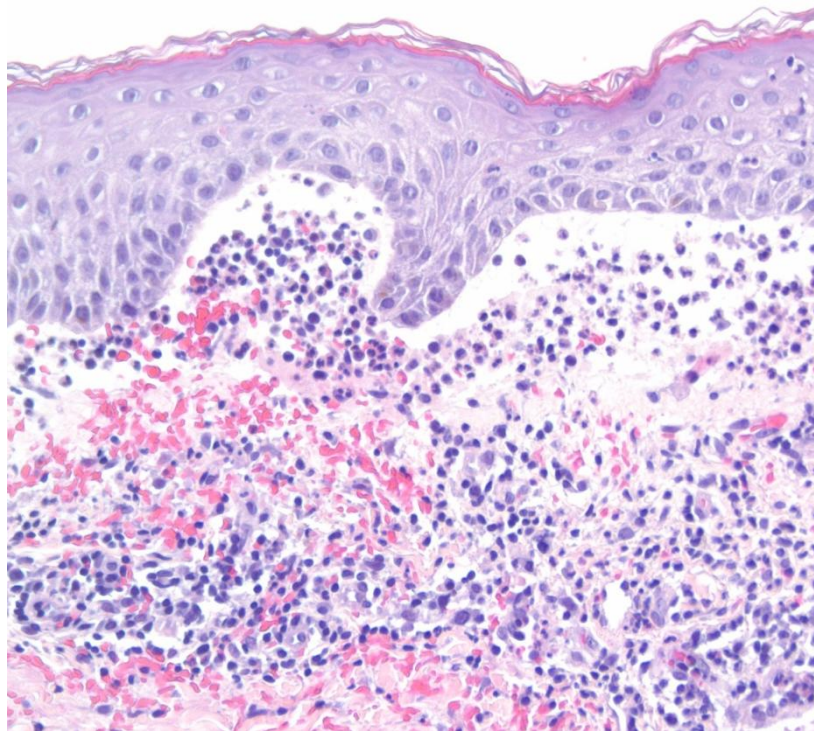


Figura 9. Histología. Hematoxilina-eosina 100x. Detalle de ampolla subepidérmica.

Estos hallazgos pueden recordar a otros trastornos ampollosos subepidérmicos, como la dermatosis IgA lineal o el lupus ampolloso. También el penfigoide ampolloso pero

en este caso son más abundantes los eosinófilos. Dada la similitud histológica con estos trastornos, el estudio mediante inmunofluorescencia directa (IFD) es crucial (70, 71).

Inmunofluorescencia

Es la prueba estándar oro para el diagnóstico. Se realiza habitualmente un punch de 4 mm de piel perilesional (piel con apariencia normal adyacente a una ampolla), porque las biopsias de piel con lesión suele dar falsos negativos (72). Para conservar la muestra se puede usar el medio de Michel. No deben ser transportadas en formol (73).

El hallazgo característico de la IFD es la presencia de depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas (figura 10). Pueden encontrarse también depósitos de IgM y C3 (74, 75). Es muy infrecuente pero podría encontrarse un patrón fibrilar en vez de granular (76).

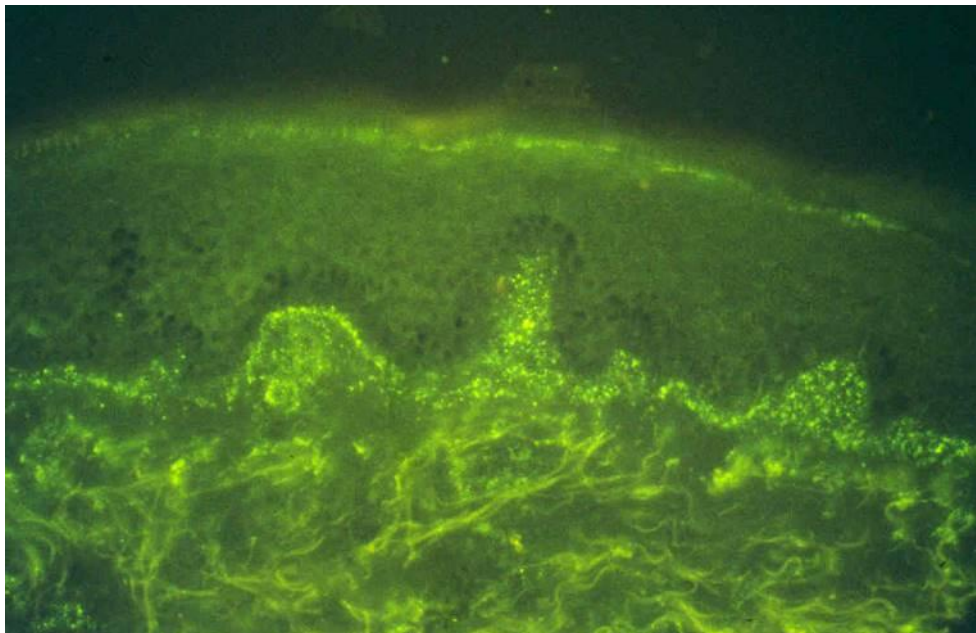


Figura 10. Inmunofluorescencia directa con depósito de IgA granular en papilas dérmicas.

También se pueden encontrar depósitos granulares de IgA a lo largo de la membrana basal, pudiéndose confundir con dermatosis IgA lineal (77, 78). En ese caso los anticuerpos serán fundamentales para el diagnóstico diferencial (24).

Hay que destacar que la IFD suele ser positiva en la DH. En un estudio retrospectivo de 264 pacientes con DH, la IFD fue positiva en 244 (92%) (79). Se puede volver negativa en pacientes con una adherencia estricta a la dieta sin gluten, cosa que reduce los depósitos de IgA en dermis. En una serie retrospectiva 10 de 41 pacientes con DH y DSG no fueron detectados depósitos de IgA pasada una media de 13 años con DSG estricta (80). Sin embargo los depósitos de IgA no se alteran con el tratamiento farmacológico (81).

Serología

El estudio de anticuerpos en sangre es una herramienta muy útil para el diagnóstico. Nos ayudará a confirmar el diagnóstico en los casos donde clínica, histología e IFD son claros de DH y serán de especial utilidad en los casos en los que la IFD es negativa. Los anticuerpos que suelen estar elevados son anti transglutaminasa tisular IgA, anti transglutaminasa epidérmica IgA y antiendomiso IgA (79,82-86).

Los anticuerpos también sirven para el seguimiento, dado que disminuyen con la restricción del gluten. Es una forma eficaz de monitorizar la adherencia a la DSG (87).

Las pruebas recomendadas en los pacientes con DSG son por tanto las siguientes:

-Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). La sensibilidad de esta prueba varía entre el 47 y 95% y la especificidad del 97,6 al 100% (77).

-Anticuerpos antitransglutaminasa epidérmica IgA (ELISA) si están disponibles. La sensibilidad de esta prueba varía entre el 60 y 80,8% y la especificidad del 92,8 al 100% (81,87).

-Inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos antiendomiso IgA. Se estudia mediante Inmunofluorescencia indirecta en esófago de mono (81). La sensibilidad en EC y DH varía del 52 al 100% y la especificidad se aproxima al 100%(77).

-IgA total. Es necesario medir los niveles de IgA ya que la deficiencia selectiva de IgA es más frecuente en pacientes con enfermedad celiaca (10-15 veces más prevalente) y disminuye la probabilidad de detectar los anticuerpos IgA de la DH. En estos casos los anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa deberán solicitarse IgG (24). No se han descrito casos de déficit selectivo de IgA en DH pero sí de déficit parcial de IgA, motivo por el que suele retrasarse el diagnóstico (88,89).

Otras pruebas

En los casos dudosos es útil el **estudio genético** HLA. La ausencia de HLA DQ2 y DQ8 tienen un alto valor predictivo negativo y hace bastante improbable padecer DH (24,36). Sin embargo, como la presencia de estos alelos en población general puede ser elevada, un resultado positivo no es suficiente para diagnosticar DH. Por eso el estudio genético no se hace de rutina en el momento actual.

En la actualidad, dado que el tratamiento tanto de DH como de EC es el mismo, la dieta estricta sin gluten, diversos autores no consideran indicado el estudio mediante **biopsia intestinal** (24, 33, 81). No obstante si se solicita, debe esperarse el inicio de la dieta sin gluten a la realización de la biopsia intestinal para no alterar el resultado.

Debido a la alta asociación de patología tiroidea en pacientes con DH, debe estudiarse la **función tiroidea** y solicitarse **anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (81)**. También es recomendable **cribado diabético**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por la clínica la DH puede recordar a otras enfermedades dermatológicas. Por el intenso prurito y las pápulas inflamatorias y exoriadas debe descartarse dermatitis atópica, escabiosis y picaduras de artrópodo. También deben incluirse otras enfermedades ampollas subepidérmicas como penfigoide ampollas, dermatosis lineal IgA y lupus eritematoso sistémico ampollas. En estos casos las ampollas tienden a ser más grandes.

TRATAMIENTO

Los 2 tratamientos fundamentales en la DH son la dieta sin gluten estricta y la dapsona. La DSG es efectiva tanto para la DH como para la EC asociada. En cualquier caso se han descrito desde meses a varios años con DSG hasta la desaparición completa de los brotes de lesiones cutáneas. Lo ideal es que mientras tarda en hacer efecto la DSG el paciente tome dapsona, que al contrario que la DSG, es rápidamente efectiva en la DH, resolviendo las lesiones cutáneas en varios días, pero no es efectiva sobre el daño intestinal (16, 81). Lo ideal es utilizar la dapsona al principio e irla

descendiendo lentamente hasta que el paciente pueda estar controlado solamente con la DSG (90,91).

Dapsona

La dapsona es un derivado de la anilina y como todas las sulfonas, tiene en su estructura un átomo de azufre que une a dos átomos de carbono. Administrada por vía oral, se absorbe en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad de más de 86%, alcanzando sus máximas concentraciones séricas al cabo de 2 a 8 horas. Se sabe que su función antimicrobiana se debe a un efecto bacteriostático que inhibe la síntesis de ácido fólico; no obstante, el efecto antiinflamatorio aún se encuentra en estudio.

La eficacia de la dapsona en la DH es muy rápida con mejoría clínica inmediatamente después del inicio del tratamiento. El prurito mejora en 72 horas y las lesiones se resuelven en días. No hay ensayos clínicos que hayan evaluado la eficacia de la dapsona pero sí hay amplia experiencia en su uso (24, 81, 92-94).

En adultos la dosis de dapsona habitual suele ser 25 a 50 mg al día al inicio y se va subiendo por ejemplo 25 mg al día cada semana hasta llegar a 2 mg/ Kg al día, en función de la tolerancia y la respuesta de cada paciente. La mayoría de pacientes responden a dosis de entre 50 y 150 mg al día (93).

El inconveniente de la dapsona son sus potenciales efectos secundarios. Cierta grado de hemólisis ocurre en casi todos los pacientes. Aunque es bien tolerado en la mayoría de los pacientes, aquellos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) tienen más riesgo de desarrollar anemia hemolítica severa. Otros efectos secundarios incluyen metahemoglobinemia, agranulocitosis y reacciones de hipersensibilidad. El

síndrome de hipersensibilidad a dapsona cursa con síntomas de gripe, exantema morbiliforme, fiebre, adenopatías, hepatitis y eosinofilia.

Durante el tratamiento con dapsona es importante monitorizar al paciente. Antes de comenzar el tratamiento se hace analítica con hemograma completo, función hepática, y renal. Se deben solicitar los niveles de G6PD ya que el uso de dapsona está contraindicado en los pacientes con deficiencia de la misma. Debe repetirse el hemograma completo cada 1 ó 2 semanas el primer mes y luego cada 1 a 3 meses durante los primeros 6 meses de tratamiento. Desde entonces si no subimos la dosis de dapsona puede solicitarse la analítica cada 6 meses. La función hepática y renal se solicitará cada 3 a 4 meses.

El descenso de dapsona debe intentarse cada 2-3 meses a la espera de que ya sea efectiva la dieta sin gluten (93). No se ha determinado el mejor régimen de bajada de dapsona, pero normalmente se suele descender 12.5 mg cada 2 a 4 semanas. En un estudio la bajada de dapsona hasta control de la enfermedad solo con DSG requirió una media de 2 años (94).

Dieta sin gluten

Es la primera línea de tratamiento. A ella responde tanto el daño cutáneo como el intestinal. Aunque la dapsona controla bien los brotes de clínica cutánea el tratamiento a largo plazo debe ser la DSG (80, 90, 94-97). Los pacientes con buena adherencia a la DSG dejan de necesitar dapsona.

Se recomienda consejo dietético ya que es difícil llevar a cabo una DSG estricta. Los productos que contienen gluten son los elaborados con cereales, incluyendo trigo,

cebada y centeno (16, 24, 33). Además gran cantidad de aditivos, suplementos vitamínicos y medicamentos pueden contener gluten y se deben evitar (98). Algunos autores recomiendan también evitar la avena porque un gran número de cereales elaborados con avena se procesan en los mismos sitios que los demás cereales y están contaminados (99). En principio la avena pura no contaminada sí la podrían consumir (100-102). Los beneficios de la DSG son múltiples ya que además de sobre la clínica cutánea mejora los síntomas asociados a la malabsorción, el paciente se encuentra mejor y disminuiría el riesgo de linfoma provocado por la estimulación antigénica crónica en los pacientes con DH. Los síntomas digestivos en los pacientes que los presentan responden mucho más rápido que la clínica cutánea.

Otros tratamientos

Los **corticoides tópicos potentes** pueden ser útiles para aliviar el prurito pero deben acompañar al tratamiento con dapsona y DSG. Los corticoides sistémicos suelen ser inefectivos (16).

Otras sulfonamidas podrían ser utilizadas en pacientes que no toleran dapsona, aunque hay mucha menos experiencia con ellas. Hay publicaciones de casos tratados con sulfadiazina y sulfapiridina(103-107) . La sulfasalazina se transforma en el intestino a sulfapiridina, por lo que es más recomendable administrar directamente sulfapiridina. La dosis en adultos es de 0,5 mg 3 veces al día, pudiendo subirse hasta 6 g al día si es necesario. La sulfasalazina se da a dosis de 1-2 g al día.

La sulfasalazina no causa hemólisis como la dapsona pero si puede causar agranulocitosis, reacciones de hipersensibilidad y nefrolitiasis, por lo que hay que

beber un aporte adecuado de líquidos y monitorizar hemograma, perfil hepático y renal.

Tratamiento en niños

Es igual que en adultos, debe ser dieta sin gluten y dapsona hasta que pueda ser suspendida en función de la evolución. La dosis de dapsona es baja al inicio, menor de 0,5 mg/ kg/ día subiendo hasta la dosis de 0,5 a 2 mg/ kg por día (108-109)

PRONÓSTICO

La DH es una enfermedad tratable con pronóstico favorable. El tratamiento debe ser multidisciplinar e incluir dermatólogos, especialistas en aparato digestivo y nutricionistas. En el momento del diagnóstico debería hacerse un cribado familiar de enfermedad celiaca.

El pronóstico es muy bueno si el paciente se adhiere a la DSG. Un estudio demostró, que solo el 15% de los pacientes con DSG seguían requiriendo la misma dosis de dapsona, mientras que el resto fueron capaces de reducirla al 50% o suspenderla (65). Para monitorizar la adherencia a la dieta son importantes los niveles de anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular y epidérmica.

Con respecto al linfoma intestinal, algunos estudios han sugerido el posible efecto protector de la DSG. Sin embargo su papel sobre las enfermedades autoinmunes no está claro. En general, las tasas de supervivencia a 0 y 15 años en los pacientes con DH no difieren de las de la población general (65).

ENFERMEDAD CELIACA

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) Es una enfermedad inflamatoria crónica del intestino delgado debida a una intolerancia a las proteínas del gluten que afecta a individuos genéticamente predispuestos. Aunque se trata de un trastorno frecuente en España, con una prevalencia estimada del 1%, se cree que solo uno de cada 7 a 10 individuos está diagnosticado (110).

HISTORIA

La primera descripción de la enfermedad celiaca, tanto en la infancia como en los adultos, aparece en la segunda mitad del siglo II a. de C. por un contemporáneo del médico romano Galeno, conocido como Aretaeus de Capadocia (111). Sus trabajos fueron editados y traducidos por Francis Adams e impresos por la Sydenham Society en 1856. El texto original griego correspondiente a «La afección celíaca», nos hace creer que Aretaeus, muy posiblemente, intuyó, en gran parte, la causa del problema celíaco. Cuando describían a las personas con esteatorrea, pérdida de peso, palidez, diarrea crónica y recidivante, aplicaban la palabra griega «koliakos», de la cual se deriva la palabra celíacos, que significa: «Aquellos que sufren del intestino».

No fue hasta 21 siglos después, en 1888, cuando Samuel Gee daba a conocer un informe clínico claro de la condición celíaca en niños y adultos, utilizando idéntico título al de la traducción de Francis Adams, «La afección celíaca», siendo la segunda

descripción clásica de esta enfermedad (111). La causa de la EC no quedó clara hasta que el pediatra Willem K Dicke asoció el consumo de pan y cereales y los episodios de diarrea. Esta Sospecha se corroboró cuando en la II Guerra Mundial con el racionamiento de comida, los síntomas de estos pacientes mejoraron cuando el pan fue reemplazado por alimentos sin cereales. Este hallazgo confirmaba la utilidad de dietas propuestas años antes a base de fruta, patatas, plátano, leche o carne (112-113). Como los síntomas recurrieron cuando se reintrodujo el pan tras la II Guerra Mundial, Dicke y van Kamer iniciaron experimentos controlados exponiendo a niños celíacos para definir dietas y determinar el peso y grasas de las heces como medida de malabsorción. Se definieron el trigo, la cebada, el centeno y en menos medida la avena como desencadenantes de malabsorción, que puede revertir si esos cereales se excluyen de la dieta. Poco después se descubrió a los agentes tóxicos en el gluten, la fracción soluble en alcohol de la proteína del trigo (114-115).

En 1954 se describió por primera vez la lesión en el intestino delgado proximal. Los hallazgos fundamentales fueron inflamación de la mucosa, hiperplasia de criptas y atrofia vellositaria (116). Si la enfermedad celiaca una vez reconocida no se trata, se asocia con un aumento de mortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución de la EC ha ido cambiando con los años a medida que han ido mejorando las técnicas diagnósticas y el concepto de enfermedad celiaca. En las publicaciones de 1950 entendiendo la enfermedad celiaca con su presentación clásica

de malabsorción se describe como una enfermedad de personas de raza blanca de Europa del norte, con prevalencias entre 1: 4000 a 1: 8000. Esta imagen ha cambiado a día de hoy con las técnicas diagnósticas y la conciencia de EC como patología oligosintomática y con una incidencia en aumento y distribuida por casi todo el mundo tanto en niños como adultos (117). Numerosos estudios recientes de cribado serológico en población general describen una prevalencia media del 1% en los países europeos. En uno de los estudios recientes en EEUU la prevalencia fue cercana al 0,8% (118).

En cuanto al sexo existen diferencias, siendo la EC más frecuente en mujeres (3: 1). Esta diferencia de sexo se encuentra solamente en adultos. La razón no se conoce, pero hay motivos que podrían justificarlo como la mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes en mujeres, mayor preocupación por la salud en mujeres que consultarían más y la enfermedad más sintomática en ellas (119).

La EC se puede desarrollar y diagnosticar a cualquier edad. Parece que mayor número de adultos permanecen sin diagnóstico, probablemente porque en los niños la enfermedad sea más sintomática, con diarrea, malabsorción y fallo de crecimiento mientras que en adultos es menos frecuente encontrar síntomas gastrointestinales en favor de otros como anemia y osteoporosis (119).

ETIOPATOGENIA (Figura 11)

Factores genéticos. Los genes que predisponen a EC son 2 HLA de tipo II igual que describimos en la DH: HLA-DQ2 (DQA1*05-DQB1*02) y HLA-DQ8 (DQA1*03-

DQB1*0302). Estos están presentes en casi todos los pacientes con EC (120-123). No obstante deben influir además otros factores genéticos. Aunque el 30-40% de la población tiene al menos uno de esos alelos, la ausencia de ellos tiene un elevado valor predictivo negativo, casi del 100% para excluir EC.

Gluten. El mecanismo por el que el gluten desencadena la cascada inflamatoria y el daño intestinal ya ha sido descrito en la etiopatogenia de la DH (124).

Factores ambientales. Dado que el 30% de la población presenta HLA-DQ2/DQ8 y la mayoría de ellos están expuestos al gluten, pero solo 1% de la población padece EC queda claro que debe haber otros factores ambientales implicados. Algunos de ellos que han sido estudiados han sido la vitamina D, la estación de nacimiento, la lactancia materna, infecciones gastrointestinales– en especial ciertos subtipos de adenovirus – y alteraciones de la microbiota intestinal (125-127). Sin embargo no en todos los estudios se demuestra asociación con dichos factores (128).

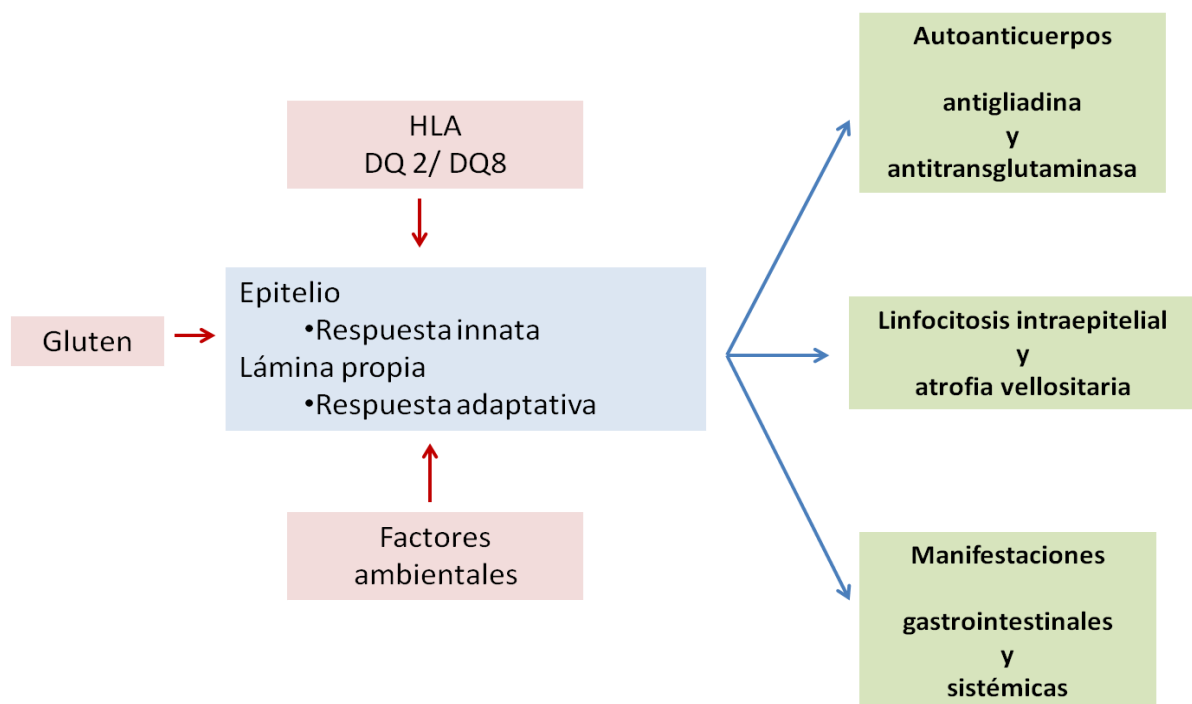


Figura 11. Patogénesis de la EC

CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA

Los criterios y definición de enfermedad celiaca han ido cambiando con el tiempo. El primer consenso de definición de EC se publicó en 1970 en Acta Pediátrica. Desde entonces han ido apareciendo modificaciones. En 2011 tras el Simposio Internacional de Enfermedad Celiaca en Oslo se trató de unificar las definiciones, recomendando mantener las siguientes (129):

EC clásica. Los pacientes presentan los 3 siguientes hallazgos: atrofia vellositaria, diarrea y síntomas de malabsorción como esteatorrea, pérdida de peso y déficit de nutrientes o vitaminas y resolución de la lesión mucosa tras meses con DSG. Los pacientes tienen anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa.

EC no clásica. Aquella que no cursa con signos o síntomas de malabsorción.

EC refractaria. Son aquellos pacientes en los que pasados 12 meses con DSG continúan presentando atrofia vellositaria y síntomas de malabsorción. Generalmente no tienen elevación de anticuerpos en el momento del diagnóstico. Si los presentaran podríamos sospechar que la persistencia de síntomas y atrofia pueda deberse a que el paciente no realiza bien la DSG estricta, por lo que no se incluiría al paciente en este grupo.

EC asintomática. Son aquellos pacientes diagnosticados en cribado poblacionales que no presentaban ningún síntoma. Hay algunos pacientes diagnosticados así pero que notan mejoría y bienestar al realizar la DSG porque no habían reconocido los síntomas previamente como distensión abdominal, gases o dispepsia pero estos pacientes deben ser clasificados como EC subclínica.

EC subclínica. Son aquellos pacientes que permanecen sin diagnosticar pero presentan síntomas extraintestinales como astenia, anemia, osteoporosis o síntomas como malestar abdominal que no reconocen hasta realizar la DSG.

Se puede hablar de **EC sintomática** cuando el paciente presenta síntomas ya sean gastrointestinales o extraintestinales de EC.

Se ha descrito la **EC potencial** en pacientes que presentan serología positiva pero mucosa intestinal normal.

Se desaconseja la utilización de los términos EC latente y EC atípica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque clásicamente era una enfermedad de niños, ahora se presenta con frecuencia más tarde, entre los 10 y los 40 años. Es relativamente frecuente diagnosticar la enfermedad incluso por encima de los 65 años. De esta manera, el cuadro clínico del niño grave con malabsorción que no crece ha sido sustituido por adultos con clínica atípica.

Manifestaciones gastrointestinales

Los signos clásicos incluyen diarrea con deposiciones abundantes y heces malolientes que flotan, debido a la esteatorrea y flatulencia. Estos signos van paralelos a los provocados por la malabsorción, como detención del crecimiento en los niños, pérdida de peso, anemia severa, trastornos neurológicos por déficit de vitamina B y osteopenia por déficit de calcio y vitamina D (130).

Sin embargo, está habiendo un cambio de pacientes con síntomas clásicos a más pacientes con clínica atípica. En un meta-análisis que incluía 3383 pacientes celíacos, la prevalencia de síntomas de tipo intestino irritable era del 38% (131).

Los adultos con enfermedad celíaca sin diagnosticar rara vez presentan diarrea intensa y alteraciones metabólicas (132).

Enfermedad subclínica

El desarrollo de pruebas serológicas ha llevado al conocimiento de que hay muchos pacientes con enfermedad leve que puede pasar mucho tiempo sin diagnosticar ya que muchos pacientes presentan síntomas inespecíficos como astenia, ferropenia o hierro normal en límites bajos, elevación de transaminasas o incluso algunos no presentan síntoma alguno (133). Muchos de estos pacientes son diagnosticados gracias a la pericia de sus médicos o en programas de screening o al hacer una endoscopia por otros motivos. Por tanto se podría decir que hay distintos grados de severidad de la EC. Un estudio sugirió que la severidad se relacionaba con la concentración de anticuerpos antitransglutaminasa tisular en sangre, pero la correlación es débil (134).

Diagnosticar la EC subclínica es importante por cuatro razones: el riesgo de malignidad, la presencia de déficits nutricionales, la asociación con recién nacidos de bajo peso en madres afectas y la asociación de trastornos autoinmunes. El riesgo de malignizar en pacientes con EC subclínica no está claro, pero parece ser menor que en los pacientes con malabsorción. En cualquier caso, una vez que el paciente recupera la mucosa intestinal con la dieta sin gluten, el riesgo es similar al de la población normal (135). Con respecto a las enfermedades autoinmunes, algunos estudios han visto que se relaciona con el tiempo que permanece la EC sin diagnosticar, alcanzando el 30% de

los pacientes mayores de 20 años (136). Pero probablemente este hallazgo se relacione con la predisposición genética común porque la relación entre el tiempo de exposición al gluten y las enfermedades autoinmunes aún se desconoce (137,138).

Muchos pacientes con EC oligosintomática presentan malnutrición y síntomas inespecíficos como dolor abdominal esporádico, cambios de humor, ferropenia, flatulencia y notan mejoría y sensación de bienestar con la DSG (139).

Manifestaciones no gastrointestinales

En muchas ocasiones son el único síntoma de alarma y primera manifestación de EC (140).

Dermatitis herpetiforme. Ya se ha comentado que hoy se considera la DH una manifestación de la enteropatía sensible al gluten.

Enfermedad neuropsiquiátrica. Se ha descrito la asociación entre EC y síntomas neurológicos y psiquiátricos como cefaleas, neuropatía periférica, ataxia, depresión, distimia, ansiedad y epilepsia. La neuropatía periférica en concreto, caracterizada por quemazón, hormigueo y disestesias en manos y pies, se ha descrito hasta en el 50% de pacientes celiacos y puede preceder al diagnóstico. En algunos pacientes celiacos las neuropatías se pueden asociar con linfoma o déficit de vitamina B1, B2, B3, B6, B12 y E (141,142). De todas formas los déficits de vitaminas son raros si no hay daño extenso intestinal. Mientras la cefalea y la distimia mejoran con la DSG no hay mucha evidencia de que las neuropatías periféricas siempre lo hagan (143).

Artritis. Se ha descrito la relación pero se desconoce la asociación causal (144).

Déficit de hierro. La EC es una causa muy frecuente de anemia ferropénica (145-147).

En un estudio de 93 pacientes con anemia ferropénica el 12 % presentaban hallazgos en biopsia intestinal compatibles con EC (148). Algunos tenían además gastritis o esofagitis y eso retrasó el diagnóstico de EC. Hallazgos parecidos se vieron en otro estudio de 85 pacientes con anemia ferropénica en los que el 6% resultaron tener EC, subiendo la incidencia al 20% en los no respondedores a suplementos de hierro (145). La causa más frecuente de ferropenia en pacientes con EC es la malabsorción de hierro; el sangrado digestivo es raro, y ocurre exclusivamente en pacientes con complicaciones de la EC refractaria como la yeyunitis ulcerativa.

Enfermedad ósea metabólica. Es frecuente en pacientes con EC, incluso en los que no tienen síntomas gastrointestinales (149-151). En un estudio, por ejemplo comparan la densidad mineral ósea y la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en 77 pacientes celíacos y 157 controles (133). Los pacientes celíacos tenían un descenso significativo de la masa ósea en la columna lumbar y el cuello femoral (6% con respecto a 5% en controles). También tenían más osteoporosis en la columna lumbar (26% con respecto a 5% en controles). La osteoporosis en cuello femoral fue infrecuente en ambos grupos. En los adultos, la densidad mineral ósea del esqueleto periférico puede persistir mientras que la axial mejora con la DSG. Sin embargo en un estudio de 30 niños y adolescentes con DSG se evidenció la normalización de la densidad mineral ósea y los marcadores séricos del metabolismo óseo por completo. Esto no es así en adultos, sobre todo por la demora en el diagnóstico. El riesgo de fractura solo está ligeramente aumentado en los pacientes celíacos (152).

Hipoesplenismo. Se ha asociado en algunos casos aunque la causa es incierta. Algunos autores recomiendan incluso la vacunación profiláctica contra el neumococo (153).

Enfermedad renal. El depósito de IgA es frecuente, ocurriendo hasta en 1 de cada 3 pacientes. La mayoría de los pacientes no tienen síntomas de enfermedad, probablemente porque no asocia activación del complemento.

Hemosiderosis pulmonar idiopática. También conocida como síndrome de Lane-Hamilton, en algunos casos se ha asociado con EC. Algunos pacientes han remitido con la DSG.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Diabetes mellitus tipo 1. Existe una estrecha relación entre EC, DM tipo 1 y síndrome poliglandular autoinmune tipo II (diabetes combinada con tiroiditis autoinmune) (154-157). En varios estudios, entre el 2,6 y el 7,8% de los adultos con DMID tenían anticuerpos antiendomio o antitransglutaminasa IgA y en la mayoría de ellos se demostró enfermedad celiaca en la biopsia intestinal (158,159). Muchos de ellos no presentaban clínica aparente. Otros estudios han visto que hasta el 3,5% de los niños hijos de padres con DMID presentan enfermedad celiaca, prevalencia que aumenta con la edad (160). La edad de presentación y la severidad de la diabetes no están influenciadas por la EC. Si la DSG modifica el curso de la diabetes en pacientes celíacos no está claro.

La DMID y la EC comparten muchos loci de susceptibilidad, tales como HLA DR3, HLA DQ2, HLA DQ8 y algunas variaciones genéticas. Aproximadamente un tercio de los

pacientes con DMID que presentan HLA DQ2 tienen elevación de anticuerpos antitransglutaminasa IgA y por tanto serán probablemente celíacos. Sin embargo solo el 2% de los que no son HLA DQ2 tienen elevación de dichos anticuerpos (151).

Deficiencia selectiva de IgA. Se da en 1-2% de los pacientes celíacos. El screening de enfermedad celíaca en estos pacientes debe hacerse con anticuerpos de tipo IgG (162).

Síndrome de Down. Hay una fuerte asociación, siendo la prevalencia de EC demostrada con biopsia en pacientes con síndrome de Down de un 16%, es decir casi 20 veces más frecuente que en población general (163).

Enfermedad hepática. La enfermedad celíaca puede asociarse a elevación inespecífica crónica de transaminasas (AST de 29 a 80 y ALT de 60 a 130, con ALT algo más elevada que AST) (164,165). Un meta-análisis encontró las transaminasas elevadas en 27% de los pacientes recién diagnosticados de EC. Con la DSG se normalizaron en un año en el 63 a 90% de los pacientes (166).

También se ha asociado la EC a enfermedad hepática avanzada. Una publicación destaca 4 casos con enfermedad hepática severa y enfermedad celíaca no tratada (167,168). Hay varios casos descritos de enfermedad hepática autoinmune y colangitis esclerosante.

La asociación con cirrosis biliar primaria ha sido descrita por algunos autores (169,170). Reconocer la EC en estos pacientes sería importante ya que ambas enfermedades influyen negativamente en la mineralización ósea y son factores de riesgo para osteoporosis.

Enfermedad tiroidea. Igual que se ha comentado en la DH, la incidencia de enfermedad tiroidea autoinmune está aumentada en pacientes celíacos. El hipotiroidismo es más frecuente que el hipertiroidismo (171,172).

Reflujo gastroesofágico. En un estudio con 133 pacientes celíacos y 70 controles sanos encontró un 30% de pacientes celíacos con síntomas de reflujo gastroesofágico y tan solo un 6% de los controles. 3 meses después de realizar DSG los síntomas de reflujo eran similares a los de población general (173).

Esofagitis eosinofílica. La incidencia está aumentada en celíacos, tanto niños como adultos (174-178). Esta entidad debe ser considerada en pacientes celíacos con síntomas de reflujo persistente.

Enfermedad inflamatoria intestinal. Varias series de casos han demostrado relación con la EC, sobre todo la colitis ulcerosa (179,180). Varios estudios han demostrado enfermedad inflamatoria intestinal 5 veces más en celíacos que en controles sanos y riesgo 5 veces mayor de desarrollar colitis ulcerosa en los familiares de primer grado de pacientes con EC que en población general (181).

Alteraciones menstruales y de fertilidad. Las mujeres con enfermedad celíaca sin tratamiento pueden tener retraso de la menarquía, menopausia precoz, amenorrea secundaria, abortos, infertilidad, partos pretérmino y bajo peso al nacer (182-189). En cualquier caso en un estudio poblacional las mujeres celíacas tenían fertilidad similar a la población general femenina (190).

La infertilidad masculina también ha sido descrita con anomalías morfológicas y de movilidad de los espermatozoides y resistencia androgénica (con elevación de las

concentraciones de LH y testosterona en sangre) (191). En un estudio de 41 hombres celíacos las alteraciones bioquímicas se normalizaron con la DSG (192).

Miocarditis y cardiomiopatía. Hay 2 publicaciones italianas que informan de enfermedad celíaca en 5% de los pacientes con miocarditis autoinmune y cardiomiopatía dilatada idiopática (193,194). La función cardíaca mejora con la DSG con o sin tratamiento inmunosupresor.

Glositis atrófica. Las lesiones orales son frecuentes en la EC y mejoran con la DSG. Se han descrito eritema y atrofia, con sensación urente (195).

Pancreatitis. Aunque hacen falta más estudios para aclararlo, esta asociación de aumento de riesgo de pancreatitis tanto aguda como crónica ha sido descrita (196).

RIESGO DE MALIGNIDAD Y MORTALIDAD

Muchas publicaciones han tratado de estudiar la relación entre EC y enfermedades malignas, cardiovasculares y el riesgo de mortalidad (197-207). Entre ellas los resultados son muy variables, por lo que estas asociaciones no se pueden establecer con seguridad (209).

Algunos estudios observacionales han demostrado un ligero aumento de mortalidad en pacientes celíacos comparados con la población general, mientras que otros no encuentran esta relación.

En cuanto a malignidad desde hace años se ha descrito la asociación entre EC y riesgo de cáncer. Esta asociación parece ser más fuerte para linfoma y cáncer

gastrointestinal. En algunos estudios este aumento está descrito solo para el linfoma No Hodking. Otras publicaciones no encuentran aumento de riesgo de cáncer, por lo que no se pueden sacar conclusiones al respecto.

En cuanto al riesgo cardiovascular y la mortalidad, también hay publicaciones de aumento de las mismas pero otros no encuentran modificaciones. Incluso algún estudio reciente destaca la mayor supervivencia en pacientes celíacos por la disminución del índice de masa corporal (IMC) y las enfermedades cardiovasculares probablemente dado que son pacientes con una dieta más sana (209).

Lo que sí parece aumentar todos estos riesgos es la enfermedad celíaca mantenida durante años sin tratamiento (sin realizar DSG), aunque tampoco queda demasiado claro. No obstante, es por ello que el diagnóstico precoz y tratamiento de la enfermedad celíaca es de gran importancia y cualquier profesional que pueda detectar alguna alteración asociada debe estar alerta.

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de EC hay que sospechar la enfermedad por la clínica y realizar pruebas antes de empezar la dieta sin gluten (129), ya que está demostrado que su instauración disminuye la rentabilidad de las pruebas serológicas e histológicas.

Serologías. Como regla general se suele empezar por analizar anticuerpos en sangre. El anticuerpo de elección es el antitransglutaminasa tisular de tipo IgA (210-213). Debe medirse además la IgA total, sobre todo si es negativo y la sospecha alta, debido a la probable asociación con déficit selectivo de IgA, en cuyo caso habrá que medir

anticuerpos IgG. Se pueden incluir también anticuerpos IgA e IgG como péptidos deamidados de gliadina.

Histología. Los pacientes con serología positiva deben realizarse endoscopia oral con biopsia de intestino delgado para confirmar el diagnóstico de EC (213-219). Actualmente la excepción son los pacientes con dermatitis herpetiforme en los que el diagnóstico puede ser establecido sin biopsia.

Se deben obtener al menos 2 biopsias del bulbo duodenal y al menos 4 de la segunda y tercera porción del duodeno. No siempre las alteraciones que demuestra la biopsia son visibles macroscópicamente en la endoscopia. Los cambios histológicos pueden describirse con la clasificación de Marsh-Oberhuber (220), que engloba:

- Tipo 0. Mucosa normal
- Tipo 1. Arquitectura mucosa normal, sin atrofia, pero aumento de linfocitos intraepiteliales superior a 25 linfocitos por cada 100 enterocitos.
- Tipo 2. Arquitectura mucosa normal, sin atrofia, pero aumento de linfocitos intraepiteliales superior a 40 linfocitos por cada 100 enterocitos.
- Tipo 3. Atrofia vellositaria y aumento de linfocitos intraepiteliales. (Figura 12)
 - 3a. Atrofia vellositaria parcial.
 - 3b. Atrofia vellositaria subtotal.
 - 3c. Atrofia vellositaria total.
- Tipo 4. Lesión con atrofia e hipoplasia.

Cuando el paciente está ya realizando la DSG no es necesaria la demostración histológica rutinaria de la mejoría de la mucosa intestinal si se normalizan los niveles

de anticuerpos y mejoran los síntomas. En caso de sospecha de enfermedad refractaria, entonces sí habrá que repetirla.

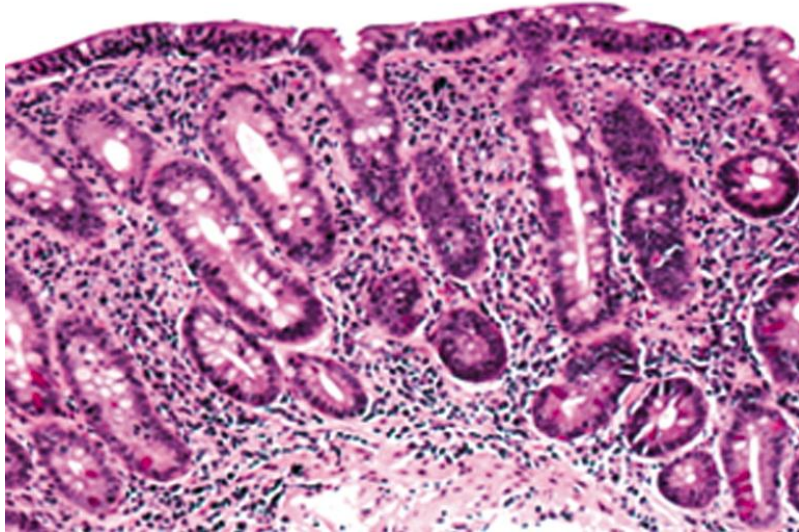


Figura 12. Hematoxilina-eosina 100x. Histología de intestino delgado que muestra atrofia vellositaria y aumento de linfocitos intraepiteliales.

Genética. Será de gran utilidad analizar la presencia de HLA DQ2 y DQ8 especialmente en los siguientes casos (120-123):

- Pacientes con anticuerpos negativos y biopsias sin atrofia pero con linfocitosis intraepitelial (Marsh I-II)
- Pacientes que ya están siguiendo DSG
- Pacientes con discordancia entre serología y biopsia intestinal
- Pacientes con sospecha de enfermedad refractaria y diagnóstico poco claro
- Pacientes con síndrome de Down.

Dado que como se ha dicho el valor predictivo negativo de esta prueba es elevado, la ausencia de ninguno de estos 2 alelos puede descartar enfermedad celiaca con bastante seguridad.

En aquellos pacientes con sospecha pero anticuerpos negativos hay varias posibilidades:

- Que haya un déficit selectivo de IgA. Habría que medir IgA total y anticuerpos IgG antitransglutaminasa tisular, antiendomiso y péptidos deaminados de gliadina.
- Que el paciente ya haya empezado la DSG.
- Que sea un falso negativo y se confirme con la biopsia intestinal positiva.
- En algunos pacientes celíacos no obstante no llegan a elevarse los anticuerpos.

En aquellos pacientes con anticuerpos positivos pero biopsia negativa. Puede significar que sea un falso positivo, es raro pero puede ocurrir. Por otro lado si la sospecha es alta, como por ejemplo en familiares de celíacos debe evaluar la muestra otro patólogo e incluso repetir la biopsia intestinal tras 6 meses tomando gluten.

Cribado poblacional de individuos asintomáticos. El beneficio del cribado de población asintomática aún no ha sido demostrado (129). Se hace habitualmente con anticuerpos IgA antiendomiso y antitransglutaminasa tisular. Las potenciales ventajas serían la disminución de la enteropatía asociada a linfoma, corrección de las deficiencias nutricionales, mejoría de síntomas no reconocidos, mejoría del estado general y posible reducción de mortalidad.

TRATAMIENTO

El único tratamiento de la enfermedad celiaca es la dieta sin gluten, que debe ser estricta, como comentamos en la DH.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

La DH es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia en Europa del norte que varía entre 11.5 y 75 personas de cada 100 000. La enfermedad celiaca es más frecuente, con una incidencia en Europa de aproximadamente 1%. Además la enfermedad celiaca es con frecuencia asintomática, con una relación de enfermedad sintomática: asintomática de 1: 5. El hecho de que la dermatitis herpetiforme está infradiagnosticada por no dermatólogos es ampliamente conocido; por ejemplo algunos Institutos Nacionales de salud estiman que hasta el 95% de los casos están mal diagnosticados (223). No obstante, no hay datos precisos que cuantifiquen este hecho. Por otro lado también es reconocida la presentación inespecífica y el infradiagnóstico de la enfermedad celiaca en atención primaria.

Cuando nos preguntamos por qué la dermatitis herpetiforme no se diagnostica bien podemos pensar en varios factores. Por un lado, la apariencia vesiculosa y el prurito pueden hacer que se confunda con enfermedades dermatológicas frecuentes como el eccema, la urticaria papulosa y la escabiosis. Enfermedades infrecuentes vesiculoampollosas como penfigoide y pénfigo también pueden parecerse. Además debido al prurito, el rascado hace que las vesículas no se vean y se presente con excoriaciones y erosiones y se confunda el diagnóstico. Por otro lado al ser una enfermedad que cursa en brotes a veces el paciente cuando acude al especialista no presenta lesiones típicas y eso dificulta aún más el diagnóstico. Además, como los síntomas gastrointestinales solo están presentes en cerca del 20% de los pacientes, la enfermedad celiaca subyacente pasa con frecuencia desapercibida.

En el caso de la dermatitis herpetiforme, habitualmente es la primera manifestación de celiaquía y probablemente dada su baja frecuencia no se piensa en ella, afectando cada día la calidad de vida del paciente. Al diagnosticar esta patología no solamente conseguiremos con la dieta sin gluten eliminar las lesiones cutáneas tan molestas para el paciente y que a veces están con él desde hace más de 20 años, sino que además podemos ser capaces de diagnosticar y tratar una enfermedad que si no se trata puede complicarse a largo plazo.

El que se reconozca pronto la DH es, por tanto, importante por varias razones:

- Si la DH permanece sin diagnóstico, el paciente continúa teniendo brotes de lesiones cutáneas y puede acabar desarrollando una enfermedad celiaca sintomática, con complicaciones de la enteropatía como osteoporosis, anemia e incluso riesgo aumentado de linfoma intestinal. La adherencia a una dieta sin gluten reduciría el riesgo de linfoma, aunque la evidencia es limitada.

- La calidad de vida del paciente se ve ampliamente afectada ya que los continuos brotes de lesiones cutáneas y el prurito acaban afectando en su día a día, produciéndoles incluso ansiedad o depresión, evitando situaciones sociales por el malestar y el rascado constante, etc.

- Además el mal diagnóstico lleva al paciente a tratamientos inadecuados como corticoides largos periodos de tiempo en el contexto de la confusión con eczema o psoriasis por ejemplo. Reconocer la DH puede aumentar y mejorar la sospecha clínica de otras enfermedades autoinmunes asociadas, como tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso, diabetes tipo 1, anemia perniciosa o enfermedad de Addison.

-Más allá del diagnóstico del propio paciente en muchas ocasiones al diagnosticar el primer caso de enfermedad celiaca en una familia se estudia a los parientes y se evidencian pacientes celíacos que hasta el momento permanecían sin diagnóstico.

OBJETIVOS

1. Caracterizar los aspectos epidemiológicos de nuestra muestra de pacientes con Dermatitis herpetiforme.
2. Caracterizar los aspectos genéticos de nuestra muestra de pacientes con Dermatitis herpetiforme y compararla con los celíacos sin dermatitis.
3. Caracterizar los aspectos clínicos que llevan al diagnóstico de dermatitis herpetiforme y enfermedad celíaca.
4. Caracterizar los aspectos diagnósticos y compararlos entre los pacientes celíacos con dermatitis herpetiforme y sin dermatitis. Conocer la demora en el diagnóstico, los diagnósticos erróneos.
5. Caracterizar factores terapéuticos, como adherencia a la dieta sin gluten, tiempo de resolución de los síntomas y aparición de síntomas si se ingiere gluten.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

- **Centro en el que se ha realizado el estudio**

Servicio de Dermatología de la Clínica Universidad de Navarra, sede de Madrid.

- **Enfermedad o trastorno en estudio**

Dermatitis herpetiforme y enfermedad celiaca

- **Diseño del estudio y análisis estadístico**

Estudio de casos y controles observacional prospectivo. El estudio es no aleatorizado. Los casos serán pacientes con Dermatitis herpetiforme y los controles pacientes celiacos sin dermatitis herpetiforme y pacientes sanos sin dermatitis herpetiforme ni enfermedad celiaca conocida.

Comparación entre dos variables categóricas: se ha realizado la prueba de la Ji Cuadrado, para detectar entre que grupos se encontraban las diferencias se realizo un análisis de residuos estandarizados. Como medida de asociación en las tablas de 2 x 2 se utilizo la Odds Ratio, mientras en las tablas de más de 4 celdas se utilizo la prueba Lambda.

Comparación de una variable cuantitativa entre dos grupos. Se realizó un análisis de la variable cuantitativa para comprobar si tenía o no una distribución normal, a continuación se realizó la prueba de la t de Student, o la prueba No paramétrica U de Mann-Whitney.

Comparación de una variable cuantitativa entre tres o más grupos. Se verifico la normalidad de la variable cuantitativa y a continuación se realizo un análisis de varianza de una vía, (ANOVA) o su equivalente no paramétrico la prueba de

Kruskall Wallis. Como medida de asociación se empleo el estadístico eta cuadrado. Para detectar diferencias entre los grupos se utilizaron contrastes a posteriori con la prueba de Scheffe.

Se ha trabajado con el programa SPSS para el análisis estadístico IBM SPSS Statistics 20.0.

- **Procedimiento**

A través de la Asociación de Celiacos y Sensibles al Gluten de Madrid se pone en comunicación que necesitamos participantes para nuestro estudio. Los voluntarios contactaron con nosotros por teléfono o mail y fueron todos revisados en consulta por la Dra. Paloma Borregón en el Departamento de Dermatología de la Clínica Universidad de Navarra en Madrid, aportando los resultados de las pruebas que les requerimos: biopsia cutánea e intestinal, anticuerpos al diagnóstico y actuales, prueba genética HLA. Se les preguntó por los síntomas al diagnóstico de la enfermedad, la duración de los mismos, los tratamientos realizados, la evolución de la enfermedad, los antecedentes personales y familiares, entre otros.

- **Población en estudio**

Sujetos voluntarios, con dermatitis herpetiforme y/o enfermedad celiaca, confirmadas mediante pruebas diagnósticas que aporten, de cualquier edad, que expresaron por mail o por teléfono su deseo de participar en el estudio. Los controles sanos son voluntarios sin diagnóstico de enfermedad celiaca ni dermatitis herpetiforme que acudieron a consulta de dermatología exclusivamente para revisión rutinaria de nevus sin hallazgos de otra patología,

y sin diagnóstico previo de enfermedad celiaca o dermatitis herpetiforme, emparejados por edad y sexo

Criterios de inclusión para los casos:

-Sujetos de cualquier edad diagnosticados de dermatitis herpetiforme mediante biopsia.

-Haber comprendido y firmado el consentimiento informado.

Como criterios de exclusión para los casos estarían:

-Ausencia de confirmación diagnóstica mediante biopsia.

-Ausencia de consentimiento informado.

Criterios de inclusión para los controles celíacos sin dermatitis:

-Sujetos de cualquier edad diagnosticados de enfermedad celiaca mediante biopsia intestinal.

-Haber comprendido y firmado el consentimiento informado.

Como criterios de exclusión para los casos estarían:

-Ausencia de confirmación diagnóstica mediante biopsia.

-Haber presentado o presentar dermatitis herpetiforme.

-Ausencia de consentimiento informado.

Criterios de inclusión para los controles sanos:

-Sujetos de cualquier edad no diagnosticados de dermatitis herpetiforme ni enfermedad celiaca.

-Haber comprendido y firmado el consentimiento informado.

Como criterios de exclusión para los casos estarían:

-Presencia de enfermedad celiaca o dermatitis herpetiforme.

-Ausencia de consentimiento informado.

- **Variables e instrumentos de medida. Definición y descripción de las mediciones.**

DATOS DEMOGRÁFICOS: sexo, edad ahora, edad al diagnóstico, etnia

GENÉTICA: HLA, antecedentes familiares de enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme, enfermedades autoinmunes, psoriasis

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DIAGNÓSTICAS:

Biopsia cutánea: anatomía patológica e Inmunofluorescencia Directa (IFD),
biopsia Intestinal: grado según clasificación de Marsh-Oberhuber, anticuerpos en sangre (IgG/ IgA): antigliadina, antiendomisio, antitransglutaminasa y péptidos deaminados de gliadina. IgA total.

VARIABLES CLÍNICAS: Síntomas al diagnóstico de DH, diagnósticos erróneos previos al de DH, años con síntomas hasta el diagnóstico de DH: lesiones

cutáneas, prurito, anemia, hipertransaminasemia, alteraciones del esmalte, diarreas...

TRATAMIENTOS: Sulfona, adherencia a dieta sin gluten, presencia o no de síntomas si se incumple DSG. Tiempo con dieta sin gluten hasta controlar síntomas.

ASOCIACIONES:

Enfermedades cutáneas: psoriasis, vitíligo, lupus cutáneo, alopecia areata, liquen plano, cáncer de piel, eccemas, eritema nodoso

Enfermedades autoinmunes: tiroides: hipo e hipertiroidismo, Hashimoto, Graves, bocio nodular, mixedema, diabetes tipo I

- **Aspectos éticos**

Todos los participantes antes de iniciar el estudio fueron informados y dieron su consentimiento por escrito.

Comité Ético de Investigación Clínica que ha aprobado el estudio: Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Navarra.

IV. RESULTADOS

1. OBJETIVO 1. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS

El número total de pacientes reclutados fue de 160: 50 pacientes con DH, 60 pacientes con EC sin DH, y 50 controles sanos.

1.1. Etnia: solo un paciente hijo de madre ecuatoriana. Resto españoles caucásicos con familia española.

1.2 Sexo: de los pacientes con DH 19 eran hombres y 31 mujeres, de los controles con EC sin dermatitis 14 hombres y 46 mujeres y de los sanos 17 hombres y 33 mujeres.

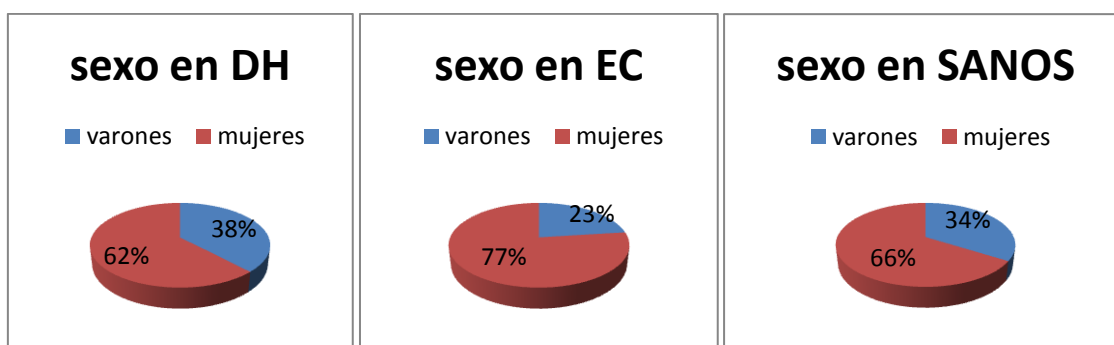


Figura 13. Sexo de los pacientes

1.3. Edad: de 43,53 (desviación típica 16,93) en el grupo DH, 28,52 (desviación típica 18,86) y 35,16 en sanos (desviación típica 14,60).

En cuanto a sexo y edad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La distribución por edades se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. GRUPOS DE EDAD						
			Grupo			Total
			DH	EC	SANO	
EDAD (años)	<18	Recuento	2	21	6	29
		%	6,9%	72,4%	20,7%	100,0%
	18 -29.9	Recuento	7	10	7	24
		%	29,2%	41,7%	29,2%	100,0%
	30-49.9	Recuento	26	22	32	80
		%	32,5%	27,5%	40,0%	100,0%
	50-	Recuento	15	7	5	27
		%	55,6%	25,9%	18,5%	100,0%
Total		Recuento	50	60	50	160
		%	31,2%	37,5%	31,2%	100,0%

2. OBJETIVO 2. FACTORES GENÉTICOS

2.1. HLA

Disponemos de estudio genético HLA de 45 de los 60 pacientes con EC y de 33 de los 50 pacientes con DH. Los controles sanos no aportaron estudio HLA (Tabla 2).

HLA	Total pacientes	HLA disponible	DQ2 cis	DQ2 trans (DQ2.2+D Q7)	DQ8	DQ2- DQ8-
DH	50	33	25 (75,8%)	2 (6%)	4 (12,12%)	0
EC	60	45	37 (82,22%)	4 (8,8%)	5 (11,11%)	4 (6,66%)
TOTAL	110	78	62 (79,48%)	6 (7,69%)	9 (11,54%)	4 (5,12%)

Tabla 2. Estudio genético HLA

De los pacientes con DH que tienen hermanos celíacos todos de los que disponemos estudio genético presentan HLA DQ 2 (todos cis).

De los pacientes con EC que tienen hermanos celíacos todos de los que disponemos estudio genético son DQ2 (todos cis salvo 1 trans).

De los pacientes con DH que tienen hijos celíacos todos de los que disponemos estudio genético presentan HLA DQ 2 (todos cis salvo 1 trans).

De los pacientes con EC que tienen hijos celíacos todos de los que disponemos estudio genético son DQ2.

2.2 Antecedentes familiares de enfermedad celíaca

DH. De los 50 pacientes, 22 tienen al menos un familiar con enfermedad celíaca (el 44%). El número total de familiares celíacos es de 30.

EC. De los 60 pacientes, 25 tienen al menos un familiar con enfermedad celíaca (el 41,66%). El número total de familiares con celíacos es de 42.

SANOS. De los 50 pacientes, 3 tienen al menos un familiar con enfermedad celíaca (el 6%). El número total de familiares celíacos es de 4.

La asociación en cuanto a tener al menos un familiar celíaco es estadísticamente significativa ($p < 0,05$. Odds Ratio 11). El grado de parentesco de familiares afectados está reflejado en la tabla 3:

%	Hermanos	Padres	Abuelos	Nietos	Primos	Primos segundos
DH	4	6	0	4	10	18
EC	15	10	1,6	0	10	16,66
SANOS	2	2	0	0	2	2

Tabla 3. Grado de parentesco (% de familiares celiacos)

2.2. 1. La cantidad de **primos segundos afectados** de enfermedad celiaca (entendiendo por primos segundos a los hijos de sus primos y los hijos de los primos de sus padres) es elevada, con un 18% de los pacientes con DH tiene algún primo segundo celiaco, un 16,66% de los celiacos y solamente 2% de los sanos. Asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$. Odds Ratio 10).

2.3. Antecedentes familiares de vitíligo

En el grupo DH 6 pacientes tienen al menos 1 familiar con vitíligo, en el grupo EC 3 y en el grupo SANOS 3. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

2.4. Antecedentes familiares de psoriasis

DH. De los 50 pacientes, 14 tienen al menos un familiar con psoriasis (el 28%). El número total de familiares con psoriasis es de 19.

EC. De los 60 pacientes, 16 tienen al menos un familiar con psoriasis (el 26.7%). El número total de familiares con psoriasis es de 21.

SANOS. De los 50 pacientes, 6 tienen al menos un familiar con psoriasis (el 12%). El número total de familiares con psoriasis es de 8.

Resultados no estadísticamente significativos si tenemos en cuenta DH frente a EC y frente a sanos, pero sí lo son ($p = 0,037$. Odds Ratio 2) si tenemos en cuenta los antecedentes de psoriasis de los pacientes DH y EC comparándolos con los sanos.

3. OBJETIVO 3. FACTORES CLÍNICOS

3.1. Antecedentes personales cutáneos

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con DH y resto de controles.

Psoriasis. Padecen psoriasis 2% de los pacientes del grupo DH, 0 de EC y 4% de SANOS.

Vitíligo. Padecen vitíligo 6% de pacientes del grupo DH, 5% de EC y 0 SANOS. Hay que destacar que uno de los pacientes con vitíligo desde que realiza DSG no ha vuelto a presentar lesiones de vitíligo.

Dermatitis atópica. La padecen 6% de los pacientes del grupo DH, 30% de EC y 18% de SANOS.

Eczema dishidrótico. Presentan brotes 4% de los pacientes del grupo DH, 6,7% de EC y 4% de SANOS.

Alopecia areata. La han presentado 2% de pacientes del grupo DH, 1,7% de EC y 2% de los SANOS.

Urticaria. La padecen o han padecido 2% de pacientes del grupo DH, 5% de EC y 0 SANOS.

Uno de los pacientes celíacos presenta urticaria pigmentosa y mastocitosis sistémica. Podría ser útil ampliar estudios al respecto.

3.2. Antecedentes personales sistémicos:

Déficit de IgA. 1 paciente con DH presenta déficit selectivo de IgA y 3 pacientes con EC presentan déficit parcial de IgA. Diferencias no significativas.

Diabetes mellitus tipo I. La presentan 4% de pacientes del grupo DH, 3,3% de EC y 2% de los SANOS. Diferencias no significativas.

Patología tiroidea. La presentan 26% de pacientes del grupo DH, 11,7% de EC y 8% de los SANOS. La diferencia es estadísticamente significativa (p 0,02. Odds Ratio: 4). La patología concreta más frecuente es el hipotiroidismo (10% en DH 6,7% en EC y 4% en sanos).

Sarcoidosis. Hay un caso en el grupo DH y ninguno en el resto.

Osteoporosis. La presentan 4% de pacientes del grupo DH, 1,7% de EC y 0% de los SANOS. Aunque parece que hay una tendencia a mayor osteoporosis en DH, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a **neoplasias** hay 2% de cáncer de mama en SANOS, 2% de cáncer de colon en DH. No hay ningún caso de linfoma intestinal.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en fibromialgia ni síndrome de Down.

3.3. Síntomas al diagnóstico:

3.3.1. Lesiones cutáneas en dermatitis herpetiforme

Los 50 pacientes con DH refirieron haber presentado brotes de lesiones vesículo-ampollosas pequeñas, a veces agrupadas, muy pruriginosas, que al rascado se excoriaban y dejaban costras y algunas veces pequeñas hipo o hiperpigmentaciones al resolverse. La frecuencia de localización de las lesiones fue la siguiente:

Codos 50 pacientes (100%), rodillas 40(80%), glúteos/ sacro 36 (72%), cuero cabelludo 19 (38%), cara 14(28%) dentro de la cara párpados y mentón las zonas más frecuentes, pubis 7 (14%), manos 6 (12%), pies y tobillos 5 (10%), muslos 3 (6%) y escote 2(4%).

3.3.2. Síntomas previos al diagnóstico de DH y EC

De los síntomas destacan las **lesiones de piel** en el 100% de pacientes con DH y de los síntomas no cutáneos (Tabla 4):

Distensión abdominal: en 46% de DH, 65% de EC con respecto 20% en sanos.

Flatulencia: en 58% de DH, 61,6% de EC con respecto 24% en sanos.

Diarrea: en 24% de DH, 53,3% de EC con respecto 14% en sanos.

Anemia/ ferropenia: en 64% de DH, 78,3% de EC con respecto 14% en sanos.

Alteraciones del esmalte: en 44% de DH, 41,66% de EC con respecto 10% en sanos. Las alteraciones del esmalte, son más frecuentes en DH y EC, tanto juntas como por separado con respecto a sanos, con una diferencia estadísticamente significativa. (P<0,05. Odds Ratio: 6,9)

Aftas orales: en 36% de DH, 31,6% de EC con respecto 10% en sanos.

Déficit nutricional: en 10% de DH, 11,6% de EC con respecto 0% en sanos.

Detención del crecimiento/ pérdida de peso: en 6% de DH, 35% de EC con respecto 0% en sanos.

Anorexia: en 2% de DH, 15% de EC con respecto 0% en sanos.

Irritabilidad en niños: en 0% de DH, 21,6% de EC con respecto 0% en sanos.

Hipertransaminasemia: en 16% de DH, 18,3% de EC con respecto 4% en sanos.

Migrañas: en 10% de DH, 13,3% de EC con respecto 10% en sanos.

Síntoma	DH	EC	SANOS
Total pacientes	50	60	50
Lesiones piel	50 (100%)	0	0
Distensión abdominal	23 (46%)	39 (65%)	10 (20%)
Gases	29 (58%)	37 (61,6%)	12 (24%)
Diarrea	12 (24%)	32 (53,3%)	7 (14%)
Anemia	32 (64%)	47 (78,3%)	7 (14%)
Alteraciones esmalte	22 (44%)	26 (43,3%)	5 (10%)
Aftas orales	18 (36%)	19 (31,6%)	5 (10%)
Estreñimiento	11 (22%)	11 (18,3%)	10 (20%)
Vómitos	2 (4%)	9 (15%)	1 (2%)
Pesadez	11(22%)	13 (21,6%)	0
Déficit de nutrientes	5 (10%)	7 (11,6%)	0
Detención crecimiento, pérdida peso	3 (6%)	21 (35%)	0
Anorexia	1 (2%)	9 (15%)	0
Cambios de carácter	0	13 (21,6%)	0
Hipertransaminasemia	8 (16%)	11 (18,3%)	2 (4%)
Migrañas	5 (10%)	8 (13,3%)	5 (10%)

Tabla 4. Síntomas al diagnóstico

3.3.3. Desencadenante

Algunos pacientes asociaron el inicio de los síntomas con algún desencadenante.

DH: 3 pacientes a embarazo (6%)

EC: 5 a estrés (8,33%), 3 gastroenteritis infecciosa (5%), 2 embarazo (3,33%)

3.3.4. Años con síntomas

La media de años con síntomas hasta el diagnóstico es en el caso de la DH 6,55, con una desviación típica de 7,85 y en el caso de la EC sin dermatitis es de 4,50 con una desviación típica de 8,24. Podríamos decir que los pacientes con DH tardan más en ser diagnosticados (permanecen más años con síntomas). Como la distribución no es normal, se ha realizado prueba no paramétrica.

DH. de los 50 pacientes 10 refieren haber presentado lesiones cutáneas durante más de 20 años antes del diagnóstico de dermatitis herpetiforme (20%), 5 pacientes entre 10 y 20 años (10%), 16 pacientes entre 1 y 10 años (20%), y el resto menos de un año (50%).

EC. De los 60 pacientes con sin dermatitis 6 refieren haber presentado síntomas durante más de 20 años antes del diagnóstico (10%), 4 pacientes entre 10 y 20 años (6,6%), 16 pacientes entre 1 y 10 años (26,6%), y el resto menos de un año (50%). En los pacientes celíacos que tardaron más de 10 años en diagnosticárselos síntomas predominantes eran en primer lugar la anemia ferropénica, gases y distensión abdominal. Quizás la demora en el diagnóstico se deba a la ausencia de síntomas clásicos como diarrea dolor abdominal.

3.3.5. Motivo de consulta:

En los pacientes con DH, los motivos de consulta fueron: las lesiones cutáneas en el 92% de los casos, anemia o ferropenia prolongada en el 4%, estreñimiento en el 2% y screening familiar en el 2%.

En los pacientes celíacos los motivos de consulta fueron: diarrea en 43,3%, anemia o ferropenia en 13,3%, detención del crecimiento o pérdida de peso en 10% estudio familiar por haber sido diagnosticado alguien en la familia 10%, astenia 5%, analítica casual 5%, dolor abdominal 3,3 %, cambios de carácter 3,3%, vómitos 1,7%, pesadez abdominal 1,7%, anorexia 1,7% y distensión abdominal 1,7%. Ninguno presentó lesiones cutáneas.

3.3.6. Fertilidad: abortos

No hay diferencias con población sana ni población celíaca.

4. OBJETIVO 4. FACTORES DIAGNÓSTICOS

4.1. Edad al diagnóstico

La edad media cuando se diagnosticó la enfermedad fue de 34,78 años (desviación de 17,19) en el caso de la DH y 21,07(desviación de 20,31) en la EC sin dermatitis.

4.2. Diagnósticos erróneos

De los pacientes con DH el 52% habían sido diagnosticados de alguna otra patología sin sospecharse dermatitis herpetiforme. De los pacientes celíacos sin dermatitis 25%

también estaban mal diagnosticados. De los diagnósticos erróneos podemos destacar los siguientes como más frecuentes:

4.2.1. En los pacientes con DH: el principal es **psoriasis** (22% del total de pacientes con DH), seguido de cerca por **dermatitis atópica/ eczemas** (18%). Otros menos frecuentes fueron alergia cutánea 2% y sarna 2%. En cuanto a los síntomas abdominales que presentaban algunos de ellos hicieron que 4% fueran mal diagnosticados de colon irritable, ya que se resolvió la sintomatología con la DSG.

4.2.2. En los pacientes con EC sin dermatitis: el diagnóstico erróneo más frecuente fue el de **colon irritable**, en 13% del total de pacientes con EC, seguido de gastroenteritis de repetición en 8,3%. Menos frecuente intolerancia a la lactosa (1,7%) y síndrome de fatiga crónica (1,7%). En todos los casos la sintomatología se resolvió al ser bien diagnosticados e iniciar la DSG.

4.3. Anticuerpos en sangre

No se encontraron diferencias significativas entre las tasas de positividad de anticuerpos antigliadina, antiendomisio o antitransglutaminasa tisular entre ambos grupos ($p > 0,05$). Los resultados se muestran en la Tabla 5. El análisis de estos resultados es difícil dada la gran variabilidad entre los distintos médicos y hospitales. 2 pacientes con biopsia intestinal y genética que confirman EC, nunca han elevado ningún anticuerpo, uno con Marsh 3A y otro con Marsh 1. Del resto de pacientes algunos nunca llegan a positivizar anticuerpos, pero no se les realizan todos.

	DH	EC
AK antiendomisio+	10	20
AK antiendomisio-	8	2
AK antigliadina +	7	31
AK antigliadina -	8	6
AK antitransglutaminasa +	30	37
AK antitransglutaminasa -	7	8

Tabla 5. Anticuerpos

4.4. Biopsia cutánea

Todos los pacientes del grupo DH presentan **biopsia** compatible con dermatitis herpetiforme, ya que ese es un criterio de inclusión. Sin embargo la **inmunofluorescencia directa** no ha estado disponible en todos los casos, ya que algunos diagnósticos son antiguos y a que en muchos centros privados no se hace. En 27 pacientes la IFD es positiva para IgA con depósitos granulares de la misma en papilas dérmicas. En 5 pacientes fue negativa, pero el resto de pruebas e incluso la biopsia intestinal confirmando celiaquía y la resolución de las lesiones sin gluten, confirman el diagnóstico.

4.5. Diagnóstico de enfermedad celiaca confirmado por biopsia intestinal

De los 50 pacientes con DH, 2 pacientes decidieron no hacerse endoscopia y en 6 pacientes la biopsia de intestino no mostró alteración (uno de ellos ya llevaba 6 meses con dieta sin gluten por lo que no es valorable). Los 42 restantes presentaron en la

biopsia intestinal Marsh grado 1: 6 (12%), grado 2:0 (0%), grado 3: 35 (70%) (3A 10 (20%), 3B 13 (26%), 3C 11 (22%), Sin especificar 1 (2%)) y grado 4: 1 (2%)

En grado Marsh en EC al diagnóstico fue: grado1: 5 (8,3%) , grado 2: 1 (1,6%), grado 3: 52 (86,6%) (3A 13 (21,6%), 3B 21 (35%), 3C 15 (25%). Sin especificar 3 (5%)), grado 4: 2 (3,3%).

En la endoscopia intestinal es elevado el número de pacientes que presenta gastritis crónica atrófica que se confirma mediante biopsia (29 pacientes, 17 con DH Y 12 con EC, lo que supone un 26,33% del total). Solamente presentan gastritis un 6% de los sanos.

5. Objetivo 5. FACTORES TERAPÉUTICOS

5.1. Dapsona. De los 50 pacientes necesitaron dapsona 29 (58%). Aún toman dapsona 12, pese a intentar hacer DSG.

5.2. Dieta sin gluten. De todos los pacientes que deberían hacer tratamiento con DSG, es decir los grupos EC y DH, solamente 3 (de los 110) no realizan la dieta. Son 3 pacientes con DH. Uno porque acababa de ser diagnosticado y aún no ha empezado, otra porque no quiere y otro porque no le explicaron bien que el tratamiento de la DH es la DSG.

De los 107 pacientes que realizan DSG realizan **transgresiones voluntarias** 2 del grupo EC (3,3%) y 11 del grupo DH (23,4%).

En cuanto a la **aparición de síntomas si el paciente incumple la dieta sin gluten** 30 (63,82%) del grupo DH y 32 (53,33%) del grupo EC. 8 del grupo DH (16%) y 9 del grupo EC (15%) no lo saben valorar ya que conscientemente no la incumplen. Los síntomas predominantes si incumplen la dieta son las lesiones cutáneas en el grupo DH (16 pacientes de los 30 que presentan síntomas si incumplen la dieta, es decir el 53,33%) y diarrea en 15 pacientes del grupo EC (46,87% de los que tienen síntomas) seguida por vómitos (11) y dolor abdominal (9).

V. DISCUSIÓN

1. OBJETIVO 1. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

Nuestro estudio es hasta el momento el de mayor número de pacientes con dermatitis herpetiforme realizado en España hasta la fecha, y el único además en el que los pacientes han sido valorados por un único investigador, de manera presencial y prospectiva. El único estudio amplio en nuestro medio fue realizado por Mascaró y colaboradores, es un estudio retrospectivamente las historias de 33 pacientes con DH entre 1995 y 2010 (221).

El **número total de pacientes** en el estudio fue de 110. El total de casos fue de 50 pacientes con DH. De los controles se incluyeron 60 pacientes con EC sin dermatitis (en adelante grupo EC) y 50 sanos. Los pacientes sanos solo se han tenido en cuenta para comparar datos como síntomas, antecedentes personales y familiares, ya que de ellos no disponemos de pruebas serológicas, histológicas ni genéticas, pero son necesarios para comparar antecedentes y sintomatología con población general.

El **sexo** predominante de los pacientes con DH de nuestra muestra fue el femenino (38% varones, 62% mujeres), pese a que es una enfermedad descrita con más frecuencia en varones en proporción 1.1-1.9: 1 (12, 17, 20); esta es la primera serie en la que se describe una mayor proporción de mujeres, aunque no podemos descartar que esta diferencia pueda deberse a que las mujeres hayan respondido más a nuestra solicitud de participación. No obstante, este hallazgo debería ser corroborado en estudios poblacionales. Entre los pacientes con EC 23% fueron varones y 77% mujeres, lo que concuerda con la proporción 3: 1 descrita en esta enfermedad (119). Al igual que en otros estudios, la media de **edad** media de los casos, grupo DH, fue de 43,53 (desviación típica 16,93), que se ha descrito como la edad más frecuente, entre

los 30 y 40 años (5). En sujetos con EC 28,52 (desviación típica 18,86) y en SANOS 35,16 (desviación típica 14,60). El porcentaje de menores de 18 años con dermatitis herpetiforme fue de 6,9%, similar al descrito previamente por otros grupos

Al igual que ya se ha descrito, Todos los pacientes estudiados son caucásicos, que es la etnia más frecuentemente afecta (3), nacidos en España y con antecedentes españoles, salvo un paciente de madre ecuatoriana.

2. OBJETIVO 2. FACTORES GENÉTICOS

Nuestro estudio aporta el mayor número de casos de dermatitis herpetiforme con análisis del haplotipo **HLA** descrito hasta la fecha en nuestro medio. En nuestro estudio el 66% de los pacientes con DH y el 75% de los pacientes con EC aportaron HLA, en total 77 pacientes, 33 de los casos (DH) y 45 de los controles EC. En el grupo DH: 81,8% fueron positivos para **DQ2** y 12,12% para **DQ8**. Estos porcentajes son cercanos a lo descrito en la literatura (21-23): HLA DQ2 en un 86-95% de los pacientes con DH, que contrasta con el 25% encontrado en controles sanos y HLA-DQ8 en 5-12% de los pacientes con DH.

Si lo comparamos con el grupo control EC, son positivos para **DQ2** EL 91,11% (82,22% en cis y 8,8% en trans) y **DQ8** el 11,11%, resultados similares al grupo DH y a lo descrito en la literatura (120-123). Este resultado es esperable, considerando que en realidad la dermatitis herpetiforme es una manifestación de enfermedad celiaca, luego todos los pacientes podrían ser englobados como pacientes celíacos.

Pese al elevado valor predictivo negativo propuesto del HLA, 4 pacientes (del grupo EC) no presentan **ni DQ2** (HLA DQA1*0501 DQB1*0201) **ni DQ8** (HLA DQA1*0301 DQB1*0302) pese a tener atrofia vellositaria confirmada, positividad de anticuerpos y respuesta a la DSG. Uno de los 4 pacientes presenta HLA DQ 5 y DQ 6 y los otros 3 son sólo una cadena (“half”) DQ2 y DQ6. Ya en 2003 Karell y colaboradores describieron pacientes DQ2 y DQ8 negativos pero celíacos, con solo una cadena de DQ2 en un estudio en 1008 pacientes en Europa (222). Por lo cual parece que tener solo una cadena de DQ2 también debería tenerse en cuenta como factor predisponente para EC y DH.

En cuanto a la **familiaridad**: parece que es más frecuente la afectación de familiares en los pacientes portadores de HLA DQ2, aunque por otro lado es normal dado que es el haplotipo más frecuente en celíacos. De los pacientes con DH que tienen hermanos celíacos todos de los que disponemos estudio genético presentan HLA DQ 2 (todos cis). De los pacientes con EC que tienen hermanos celíacos todos de los que disponemos estudio genético son DQ2 (todos cis salvo 1 trans).

De los pacientes con DH que tienen hijos celíacos todos de los que disponemos estudio genético presentan HLA DQ 2 (todos cis salvo 1 trans). De los pacientes con EC que tienen hijos celíacos todos de los que disponemos estudio genético son DQ2.

El porcentaje pacientes con DH que tienen **al menos un familiar celíaco** es similar al encontrado en el grupo control EC y mucho mayor al encontrado en SANOS. 44% de los pacientes con DH tienen al menos un familiar celíaco y 41,6% de los pacientes EC, mientras que solo 6% de los SANO tienen algún familiar celíaco. La incidencia familiar

encontrada es mayor que en estudios previos (13-16) pero porque en nuestro estudio no sólo se han tenido en cuenta los familiares de primer grado.

De manera similar a lo descrito previamente, podríamos afirmar que el riesgo de padecer enfermedad celiaca con o sin dermatitis herpetiforme es 11 veces mayor en individuos con algún familiar celiaco.

Si nos fijamos detenidamente en qué familiar está afecto encontramos elevada prevalencia de enfermedad celiaca en primos segundos (hemos denominado así a los hijos de primos hermanos y los hijos de los primos hermanos de sus padres), con un 18% de los pacientes con DH tiene algún primo segundo celiaco, un 16,66% de los celiacos y solamente 2% de los sanos. El riesgo de enfermedad padecer enfermedad celiaca es 10 veces mayor si se tiene un primo segundo afecto (OR). Esta relación no había sido descrita previamente en la literatura.

Si comparamos los **antecedentes familiares de psoriasis** en los 3 grupos las diferencias no son estadísticamente significativas, pero sí lo son ($p = 0,037$) si comparamos a todos los pacientes enfermos, con enfermedad celiaca con o sin DH con los sanos, encontrando una proporción de familiares con psoriasis de 27,27% en ellos, con respecto a 12% en SANOS. El riesgo de padecer DH si hay al menos algún familiar afecto en la familia de psoriasis es 2 veces mayor que el de la población general.

No hay estudios hasta el momento que relacionen la dermatitis herpetiforme con los antecedentes familiares de psoriasis, por lo que este hallazgo debería ser corroborado en estudios poblacionales.

3. OBJETIVO 3. FACTORES CLÍNICOS

En cuanto a **enfermedades cutáneas** no se han encontrado diferencias entre casos y controles en cuanto a acné, liquen plano, alopecia areata (que se ha asociado en algunos estudios (55)), psoriasis, dermatitis atópica y eczema dishidrótico, que ocurren casi en las mismas proporciones. Sí se ha encontrado diferencia en cuanto a vitíligo, más frecuente en DH y EC que en SANOS, llegando incluso a desaparecer las lesiones de uno de los pacientes tras iniciar la DSG y controlar la enfermedad celiaca. Esta relación ya había sido descrita en la literatura (51, 58,59).

En cuanto a los **antecedentes personales sistémicos podemos destacar:**

Déficit de IgA. 1 paciente con DH presenta déficit selectivo de IgA y 3 pacientes con EC presentan déficit parcial de IgA, lo que confirma la mayor frecuencia de esta patología en enfermedad celiaca (24).

Diabetes mellitus tipo I. Se confirma que prevalencia de la diabetes tipo I está aumentada en los pacientes con DH. La prevalencia de diabetes publicada varía entre el 2,3% y el 5% en los pacientes con DH, que es similar a la de los celíacos, pero mucho mayor que en población general (51,54-56). En nuestro caso 4% de pacientes del grupo DH, 3,3% de EC y 2% de los SANOS.

Patología tiroidea. Ya ha sido descrita la mayor prevalencia de enfermedad tiroidea en DH (51-53). Nosotros hemos encontrado asociación estadísticamente significativa (p

0,02) con la patología tiroidea, que es incluso más elevada en pacientes con dermatitis herpetiforme que en celíacos sin dermatitis (26% de pacientes del grupo DH, 11,7% de EC y 8% de los SANOS). La patología concreta más frecuente es el hipotiroidismo.

El riesgo de ser celíaco (con o sin dermatitis) es 4 veces mayor en pacientes con patología tiroidea)

Osteoporosis. La osteoporosis se ha visto aumentada en pacientes con DH (61-64), así mismo entre nuestros casos la presentan 4% de pacientes del grupo DH, más elevado aún que en el grupo control EC 1,7% y 0% de los SANOS. Quizás pueda deberse a la mayor demora en el diagnóstico de los pacientes con DH que permanecen más tiempo sin absorber bien el calcio y la vitamina D.

En cuanto a **neoplasias** no hemos encontrado aumento de las mismas en los casos ni ningún caso de linfoma en DH ni EC.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en fibromialgia ni síndrome de Down ni alteraciones de la fertilidad.

Lesiones cutáneas en dermatitis herpetiforme

Se han descrito como sitios típicos de aparición de DH las superficies de extensión, pero podemos afirmar que en el 100% de los pacientes había lesiones en codos. El resto de localizaciones pueden variar, siendo los siguientes sitios en frecuencia rodillas 40(80%), glúteos/ sacro 36 (72%), cuero cabelludo 19 (38%), cara 14(28%) dentro de la cara párpados y mentón las zonas más frecuentes, pubis 7 (14%), manos 6 (12%), pies y tobillos 5 (10%), muslos 3 (6%) y escote 2(4%).

Todos los pacientes con DH refieren haber visto vesículas o pequeñas ampollas en las zonas afectas pero coinciden en que casi no pudieron enseñárselas a sus médicos debido al rascado, por lo cual en el momento de la consulta solo presentaban excoriaciones, lo cual dificulta el diagnóstico porque si no se pregunta al paciente puede que no lleguemos al diagnóstico diferencial de una enfermedad ampollosa.

Síntomas previos al diagnóstico de DH y EC.

En cuanto a la sintomatología el síntoma principal en los casos DH fueron las lesiones cutáneas pruriginosas, seguidas por anemia, gases, distensión abdominal y alteraciones del esmalte y las aftas orales. Solo un 24% había presentado diarrea. En los controles EC el síntoma más frecuente fue la anemia, seguida de distensión abdominal, gases y diarrea.

Cabe destacar la frecuencia de síntomas no gastrointestinales clásicos como la anemia, que había estado presente en 64% de DH, 78,3% de EC, proporciones muy superiores a la anemia en SANOS de 14%. El déficit de hierro, como ya se ha descrito, puede ser incluso la única manifestación de EC (16,50, 145-147).

Los síntomas como distensión abdominal, pesadez de estómago y gases son más reconocidos una vez el paciente comienza la DSG y reconoce que está mejor y que ahora no siente esos síntomas que debido a tenerlos durante tanto tiempo llega a considerarlos normales.

En la exploración física de los pacientes, las alteraciones del esmalte también merecen una mención especial, con una asociación estadística significativa y un OR de 7,9. El 44% de los pacientes con DH presentaban alguna anomalía del esmalte y 41,66% de los

EC, cifras muy superiores al 10% de los sanos. Todos los pacientes fueron evaluados personalmente pudiéndose evidenciar este dato. Aine y colaboradores ya describieron los defectos dentales en pacientes celíacos, donde en una serie de 30 adultos con DH 53% tenían defectos del esmalte comparado con solo un 2% de controles sanos (46).

También encontramos hipertransaminasemia que se corrige al realizar la DSG en 16% de DH, 18,3% de EC con respecto 4% en sanos.

En la infancia los síntomas más frecuentes son distensión abdominal y diarrea con heces malolientes.

Desencadenante. Algunos pacientes asocian el inicio de la sintomatología a la gestación, a episodios de estrés y a gastroenteritis infecciosa. Algunos de ellos han sido estudiados como las infecciones intestinales (125-127).

Años con síntomas. Los pacientes con DH tardan más en ser diagnosticados (permanecen más años con síntomas). En el caso de la DH llama la atención que de los 50 pacientes 10 refieren haber presentado lesiones cutáneas durante más de 20 años antes del diagnóstico de dermatitis herpetiforme (20%), 5 pacientes entre 10 y 20 años (10%), 16 pacientes entre 1 y 10 años (20%), y el solo la mitad de los pacientes se diagnosticaron en menos de un año (50%). De los 60 pacientes con EC sin dermatitis 10% refieren haber presentado síntomas durante más de 20 años antes del diagnóstico y 6,6% entre 10 y 20 años. En los pacientes celíacos que tardaron más de 10 años en diagnosticárselos síntomas predominantes eran en primer lugar la anemia ferropénica, gases y distensión abdominal. Quizás la demora en el diagnóstico se deba a la ausencia de síntomas clásicos como diarrea dolor abdominal.

El **motivo de consulta** primordial de los pacientes con DH son las lesiones cutáneas (92%) seguidas de anemia o ferropenia prolongada en el 4%, estreñimiento en el 2% y screening familiar en el 2%. Sin embargo el motivo de consulta principal en los celíacos sin dermatitis fue diarrea (43,3%) seguido de anemia o ferropenia en 13,3%, detención del crecimiento o pérdida de peso en 10% estudio familiar por haber sido diagnosticado alguien en la familia 10%, astenia 5%, analítica casual 5%, dolor abdominal 3,3 %, cambios de carácter 3,3%, vómitos 1,7%, pesadez abdominal 1,7%, anorexia 1,7% y distensión abdominal 1,7%.

La dermatitis herpetiforme habitualmente es el primer síntoma de enfermedad celíaca y el paciente no presenta clínica digestiva típica.

Cualquier profesional de la salud que valore a un paciente por lesiones cutáneas muy pruriginosas en superficies extensoras de su cuerpo debe plantearse la posibilidad de que pueda encontrarse ante una dermatitis herpetiforme, sobre todo si además el paciente presenta:

- familiares con enfermedad celíaca. Ya sean de primer grado o especial atención a los hijos de sus primos.
- coexistencia de enfermedades autoinmunes.
- coexistencia de patología tiroidea.
- síntomas como: alteraciones del esmalte, elevación de transaminasas, ferropenia de larga evolución con mala respuesta a tratamientos, síntomas abdominales inespecíficos como estreñimiento, distensión abdominal, gases.

4. OBJETIVO 4. FACTORES DIAGNÓSTICOS

La **media de edad cuando se diagnosticó** la enfermedad fue de 34,78 años (desviación de 17,19) en el caso de la DH y 21,07(desviación de 20,31) en la EC sin dermatitis.

Hasta el momento no se ha publicado nada al respecto de los diagnósticos que reciben estos pacientes antes del de enfermedad celiaca o dermatitis herpetiforme. Hemos incluido este dato dada la frecuente demora en el diagnóstico adecuado como hemos comentado anteriormente. De los pacientes con DH el 52% habían sido diagnosticados de alguna otra patología sin sospecharse dermatitis herpetiforme. De los pacientes celíacos sin dermatitis 25% también estaban mal diagnosticados. De los diagnósticos erróneos podemos destacar los siguientes como más frecuentes:

En los pacientes con DH: el principal es **psoriasis** (22% del total de pacientes con DH), seguido de cerca por **dermatitis atópica/ eczemas** (18%). Otros menos frecuentes fueron alergia cutánea 2% y sarna 2%. En cuanto a los síntomas abdominales que presentaban algunos de ellos hicieron que 4% fueran mal diagnosticados de colon irritable, ya que se resolvió la sintomatología con la DSG.

En los pacientes con EC sin dermatitis: el diagnóstico erróneo más frecuente fue el de **colon irritable**, en 13% del total de pacientes con EC, seguido de gastroenteritis de repetición en 8,3%. Menos frecuente intolerancia a la lactosa (1,7%) y síndrome de fatiga crónica (1,7%). En todos los casos la sintomatología se resolvió al ser bien diagnosticados e iniciar la DSG.

En el estudio serológico, el análisis de estos resultados es difícil dada la gran variabilidad. Sí podemos afirmar que 2 pacientes con biopsia intestinal y genética que

confirman EC, nunca han elevado ningún anticuerpo, uno con Marsh 3A y otro con Marsh 1. Esto nos hace pensar que en las pruebas de cribado poblacional y sobre todo en familiares de pacientes celíacos, hay pacientes que se pueden escapar sin diagnóstico, por lo que ante síntomas de sospecha pese a negatividad de anticuerpos se debe plantear realizar pruebas genéticas y biopsia intestinal (129, 210-213).

En los pacientes con DH se debe realizar biopsia cutánea. Para incluir a los pacientes en el estudio como casos con DH exigimos una biopsia cutánea compatible, con vesiculación subepidérmica, neutrófilos, eosinófilos y fibrina que suele acompañarse de un infiltrado linfohistiocitario perivascular mixto en dermis (71). Sin embargo la **inmunofluorescencia directa** solo se realizó a 32 de los 50 pacientes. De ellos, fue positiva para IgA con depósitos granulares de la misma en papilas dérmicas en el 84,37% y negativa en el resto, pero las demás pruebas e incluso la biopsia intestinal compatible con celíaquía y la resolución de las lesiones sin gluten, confirman el diagnóstico (72).

De los 50 pacientes con DH, 2 pacientes decidieron no hacerse endoscopia. De los 48 restantes en 6 de ellos en la biopsia intestinal se consideró normal y no se diagnostican de enfermedad celíaca por tener Marsh 0, pero dado que a día de hoy sabemos que la dermatitis herpetiforme no es más que una manifestación de la enfermedad celíaca, pensamos que debería haberse repetido el estudio histológico o que probablemente la enfermedad celíaca no estaba avanzada en el momento de debutar con DH y no se ha visto en la biopsia. De los 6 pacientes negativos 2 llevaban más de 6 meses con dieta sin gluten por lo cual no serían valorables. No obstante todos los 6 casos presentan genética positiva con 1 DQ8 y 5 DQ2, todos tienen en inmunofluorescencia de piel

depósitos granulares de IgA y a todos se les resolvieron las lesiones cutáneas tras meses sin gluten y no han vuelto a tenerlas porque siguen haciendo dieta. Solamente uno de ellos no hace DSG porque no entendió que el tratamiento de la DH también es la DSG y continúa presentando lesiones cutáneas pero no ha vuelto a repetirse la endoscopia. En los que la biopsia intestinal sí mostró alteración, el hallazgo más frecuente fue la atrofia vellositaria (Marsh 3), encontrándose ésta en el 70% de los pacientes, dato que sorprende dado que la mayoría de los pacientes presentaban clínica cutánea pero no digestiva. Hay que destacar que 12% presentaban únicamente aumento de linfocitos intraepiteliales sin atrofia (Marsh 1). En el caso de los controles EC el grado 3 de Marsh estuvo presente en el 86,6% de los pacientes y la linfocitosis intraepitelial sin atrofia en 10% (Marsh 1 y 2).

Proponemos que pese a los posibles antecedentes familiares de psoriasis, se debería poner en duda el diagnóstico de psoriasis en aquellos pacientes en los que las lesiones sean intensamente pruriginosas y predominen las excoriaciones, sobre todo en codos, haya antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea y antecedentes familiares de enfermedad celiaca, aún en ausencia de sintomatología digestiva. Si además el paciente tiene alteraciones del esmalte, anemia o ferropenia y elevación de transaminasas son datos que apoyan el diagnóstico de DH.

5. OBJETIVO 5. FACTORES TERAPÉUTICOS

Los 2 pilares del tratamiento son la dapsona y la dermatitis herpetiforme. El tratamiento definitivo es la DSG pero la Dapsona se utiliza para controlar los síntomas

hasta que hace efecto la dieta sin gluten. En nuestra serie el 58% de los pacientes necesitaron tomar dapsona. En cuanto a la dieta sin gluten, de todos los pacientes que deberían hacer tratamiento con DSG, es decir los grupos EC y DH, solamente 3 (de los 110) no realizan la dieta. Son 3 pacientes con DH. Uno porque acababa de ser diagnosticado y aún no ha empezado, otra porque no quiere y otro porque no le explicaron bien que el tratamiento de la DH es la DSG.

Las transgresiones de la DSG son más frecuentes en pacientes con DH que EC, tanto las voluntarias donde sabiendo que algo contiene gluten lo ingieren (23,4% en DH vs 3,3% en EC), como las trasgresiones involuntarias donde no comen algo que saben que contiene gluten pero no tienen cuidado con la contaminación o la comida en restaurantes (29,8% en DH vs 20% en EC). Si los pacientes incumplen la dieta los síntomas varían dependiendo de si se trata de los casos o controles celíacos. Presentan síntomas 63,82% del grupo DH y 53,33% del grupo EC. Los síntomas predominantes son las lesiones cutáneas en el grupo DH (en 53,3%) y diarrea en el grupo EC (46,87% de los que tienen síntomas) seguida por vómitos (11%) y dolor abdominal (9%).

La adherencia a la dieta sin gluten es menor en pacientes con DH que en pacientes con EC sin DH, por lo que aunque no sea necesario el estudio mediante biopsia intestinal dado que el tratamiento de la dos entidades es el mismo, la DSG de por vida, creemos que sería conveniente el estudio histológico duodenal para tipificar el grado de lesión y linfocitosis y/o atrofia intestinal. El 53,3% de los pacientes celíacos tienen prurito y lesiones cutáneas cuando incumplen la dieta, pero en ellos es raro que presenten diarrea como en muchos de los pacientes celíacos.

VII. CONCLUSIONES

1. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las características epidemiológicas, genéticas, clínicas (excluyendo las manifestaciones cutáneas) ni serológicas entre pacientes celíacos con y sin dermatitis herpetiforme.

2. En nuestra serie se confirma la predisposición genética. El 95% de los pacientes presentan HLA DQ2 (HLA DQA1*0501 DQB1*0201) y/o DQ 8 (HLA DQA1*0301 DQB1*0302).

3. Existe un destacado retraso en el diagnóstico de dermatitis herpetiforme en nuestro medio: solamente el 50% de los pacientes con DH se diagnostican antes de un año y hasta el 20% de los pacientes con DH han permanecido 20 años o más con síntomas cutáneos sin un diagnóstico correcto.

4. Los codos es el lugar más frecuentemente afectado por la DH, estando afectados en el 100% de casos de nuestra serie. Las siguientes localizaciones son rodillas, glúteos/sacro, cuero cabelludo, cara, pubis, manos, pies y tobillos, muslos y escote. Todos los pacientes refieren aparición de pequeñas ampollas y vesículas en dichas zonas pero no siempre están presentes en el momento de ser evaluadas por un especialista, con predominio de las excoriaciones por rascado debido al intenso prurito.

5. Existe asociación estadísticamente significativa entre enfermedad celiaca y antecedentes familiares de psoriasis, lo que puede llevar con frecuencia al diagnóstico erróneo en el caso de la dermatitis herpetiforme, dado que aparece también en zonas de extensión y tiene fenómeno de Koebner.

6. En el adulto la ferropenia es el síntoma más frecuente y está presente en un 64% de pacientes con DH y 78,3% de celíacos sin DH.

7. La prevalencia de alteraciones del esmalte es muy elevada, tanto en pacientes con dermatitis herpetiforme (44%) como en celíacos sin dermatitis (41,6%)(muy superior al 10% en sanos), por lo que es otro factor de riesgo a ser considerado, sobre todo por odontólogos.

8. La adherencia a la dieta sin gluten es menor en pacientes con dermatitis herpetiforme que en pacientes con enfermedad celiaca sin dermatitis. La mitad de los pacientes con dermatitis herpetiforme tienen prurito y lesiones cutáneas cuando incumplen la dieta, pero en ellos es raro que presenten diarrea como en muchos de los pacientes celíacos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Duhring LA. Landmark article, Aug 30, 1884: Dermatitis herpetiformis. By Louis Duhring. JAMA 1983;250:212.
2. Hull CM, Zone JJ. Dermatitis Herpetiformis and Linear IgA Bullous Dermatitis. En Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology, 2nd ed. 2008. Editorial Saunders, Reino Unido. p.447-456
3. Reunala T, Lokki J. Dermatitis herpetiformis in Finland. Acta Derm Venereol 1978; 58:505.
4. Mobacken H, Kastrup W, Nilsson LA. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in western Sweden. Acta Derm Venereol 1984; 64:400.
5. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. Br J Dermatol 2011; 165:354.
6. Christensen OB, Hindsén M, Svensson A. Natural history of dermatitis herpetiformis in southern Sweden. Dermatologica 1986; 173:271.
7. Burrows D. The prevalence of dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 1972; 86:437.
8. Buckley DB, English J, Molloy W, et al. Dermatitis herpetiformis: a review of 119 cases. Clin Exp Dermatol 1983; 8:477.
9. Gawkrödger DJ, Blackwell JN, Gilmour HM, et al. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. Gut 1984; 25:151.

10. Moi H. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in a country in central Sweden, with comments on the course of the disease and IgA deposits as diagnostic criterion. *Acta Derm Venereol* 1984; 64:144. 9.
11. Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ. The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol* 1992; 128:1608. 10.
12. West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2014 May;109(5):757-68.
13. Ermacora E, Prampolini L, Tribbia G, et al. Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis in children. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:24.
14. Karell K, Korponay-Szabo I, Szalai Z, Holopainen P, Mustalahti K, Collin P, et al. Genetic dissection between coeliac disease and dermatitis herpetiformis in sib pairs. *Ann Hum Genet* 2002;66:387-92.
15. Meyer LJ, Zone JJ. Familial incidence of dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:643-7.
16. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13-20.
17. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis : Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1027-33.

18. Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, Lanzarotto F, Pirali F, Amato M, et al. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding populationbased program in an Italian community. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:950-7.
19. Llorente-Alonso MJ, Fernandez-Acenero MJ, Sebastian M. Gluten intolerance: sex and age-related features. *Can J Gastroenterol* 2006;20:719-22.
20. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001;19: 728-36.
21. Antiga E, Verdelli A, Calabrò A, Fabbri P, Caproni M. Clinical and immunopathological features of 159 patients with dermatitis herpetiformis: an Italian experience. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013;148(2):163–169.
22. Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES, et al. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*02) or the HLA-DQ (alpha 1*03, beta 1*0302) heterodimers. *Tissue Antigens* 1997; 49:29.
23. Forabosco P, Neuhausen SL, Greco L, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in celiac disease. *Hum Hered* 2009; 68:223.
24. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P; The Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(6):633–638.
25. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet* 2008;40:395-402.

26. Van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet* 2007;39:827-9.
27. Hervonen K, Karell K, Holopainen P, Collin P, Portanen J, Reunala T. Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J Invest Dermatol.* 2000;115:990–3.
28. Hervonen K, Hakanen M, Kaukinen K, Collin P, Reunala T. First-degree relatives are frequently affected in celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:51–5.
29. Caputo I, Barone MV, Martucciello S, et al. Tissue transglutaminase in celiac disease: role of autoantibodies. *Amino Acids* 2009; 36:693.
30. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4:713.
31. Hull CM, Zone JJ. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. In: *Dermatology*, 3rd ed, Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, et al. (Eds), Elsevier Limited, 2012. Vol 1, p.491.
32. Schuppan D, Dieterich W, Riecken EO. Exposing gliadin as a tasty food for lymphocytes. *Nat Med* 1998;4:666-7.
33. Karpati S. Dermatitis herpetiformis: close to unraveling disease. *J Dermatol Sci* 2004;34:83-90.

34. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat Med* 2000;6:337-42.
35. Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003;42:588-600.
36. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 suppl. 1):S87-91.
37. McCleskey PE, Erickson QL, David-Bajar KM, Elston DM. Palmar petechiae in dermatitis herpetiformis: a case report and clinical review. *Cutis* 2002; 70:217.
38. Flann S, Degiovanni C, Derrick EK, Munn SE. Two cases of palmar petechiae as a presentation of dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35:206.
39. Heinlin J, Knoppke B, Kohl E, et al. Dermatitis herpetiformis presenting as digital petechiae. *Pediatr Dermatol* 2012; 29:209.
40. Hofmann SC, Nashan D, Bruckner-Tuderman L. Petechiae on the fingertips as presenting symptom of dermatitis herpetiformis Duhring. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:732.
41. Tu H, Parmentier L, Stieger M, et al. Acral purpura as leading clinical manifestation of dermatitis herpetiformis: report of two adult cases with a review of the literature. *Dermatology* 2013; 227:1.

42. Lahteenoja H, Irjala K, Viander M, Vainio E, Toivanen A, Syrjanen S. Oral mucosa is frequently affected in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1998;134:756-8.
43. Lahteenoja H, Toivanen A, Viander M, Maki M, Irjala K, Raiha I, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci* 1998;106:899-906.
44. da Silva PC, de Almeida Pdel V, Machado MA, de Lima AA, Gregio AM, Trevilatto PC, et al. Oral manifestations of celiac disease. A case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E559-62.
45. Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L,Calvino F, et al. Oral pathology in untreated coeliac[corrected] disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1529-36.
46. Aine L, Maki M, Reunala T. Coeliac-type dental enamel defects in patients with dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 1992;72:25-7.
47. Aine L, Reunala T, Maki M. Dental enamel defects in children with dermatitis herpetiformis. *J Pediatr* 1991;118:572-4.
48. Maki M, Aine L, Lipsanen V, Koskimies S. Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet* 1991;337:763-4.
49. Kárpáti S. An exception within the group of autoimmune blistering diseases: dermatitis herpetiformis, the gluten-sensitive dermopathy. *Dermatol Clin* 2011; 29:463.

50. Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997;349:1755-9.
51. Kaplan RP, Callen JP. Dermatitis herpetiformis: autoimmune disease associations. *Clin Dermatol* 1991;9:347-60.
52. Gaspari AA, Huang CM, Davey RJ, Bondy C, Lawley TJ, Katz SI. Prevalence of thyroid abnormalities in patients with dermatitis herpetiformis and in control subjects with HLA-B8/-DR3. *Am J Med* 1990;88:145-50.
53. Zettinig G, Weissel M, Flores J, Dudczak R, Vogelsang H. Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but not with goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Clin Invest* 2000;30:53-7.
54. Hervonen K, Viljamaa M, Collin P, Knip M, Reunala T. The occurrence of type 1 diabetes in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2004;150:136-8.
55. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun* 2008;31:160-5.
56. Forouhi NG, Merrick D, Goyder E, Ferguson BA, Abbas J, Lachowycz K, et al. Diabetes prevalence in England, 2001— estimates from an epidemiological model. *Diabet Med* 2006;23:189-97.
57. Reunala T, Salmi J, Karvonen J. Dermatitis herpetiformis and celiac disease associated with Addison's disease. *Arch Dermatol* 1987;123:930-2.

58. Amato L, Gallerani I, Fuligni A, Mei S, Fabbri P. Dermatitis herpetiformis and vitiligo: report of a case and review of the literature. *J Dermatol* 2000;27:462-6.
59. Karabudak O, Dogan B, Yildirim S, Harmanyeri Y, Anadolu- Brasie R. Dermatitis herpetiformis and vitiligo. *J Chin Med Assoc* 2007;70:504-6.
60. Stavropoulos PG, Moustou AE, Tsiougou M, Avgerinou G, Chatziolou E, Katsambas A. Might dermatitis herpetiformis be associated with discoid lupus erythematosus? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:749-50.
61. Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int* 2008;19:1705-16.
62. Taranta A, Fortunati D, Longo M, Rucci N, Iacomino E, Aliberti F, et al. Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with celiac disease. *J Bone Miner Res* 2004;19: 1112-21.
63. Lewis NR, Logan RF, Hubbard RB, West J. No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1140-7.
64. Abuzakouk M, Barnes L, O’Gorman N, O’Grady A, Mohamed B, McKenna MJ, et al. Dermatitis herpetiformis: no evidence of bone disease despite evidence of enteropathy. *Dig Dis Sci* 2007;52:659-64.
65. Collin P, Pukkala E, Reunala T. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut* 1996;38:528-30.

66. Hervonen K, Vornanen M, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2005;152:82-6.
67. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year populationbased study. *Dig Liver Dis* 2006;38:374-80.
68. Sigurgeirsson B, Agnarsson BA, Lindelof B. Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis. *BMJ* 1994; 308:13-5.
69. Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 135:363-7.
70. Weedon D. The vesicobullous reaction pattern. In: *Weedon's Skin Pathology*, 3rd ed, Elsevier Limited, Edinburgh 2010. p.123.
71. Lever WF, Elder DE, editors. *Lever's histopathology of the skin*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
72. Beutner EH, Chorzelski TP, Reunala TL, Kumar V. Immunopathology of dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 1991;9: 295-311.
73. Zone JJ, Meyer LJ, Petersen MJ. Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1996; 132:912.

74. Ko CJ, Colegio OR, Moss JE, McNiff JM. Fibrillar IgA deposition in dermatitis herpetiformis--an underreported pattern with potential clinical significance. *J Cutan Pathol* 2010; 37:475.
75. Kawana S, Segawa A. Confocal laser scanning microscopic and immunoelectron microscopic studies of the anatomical distribution of fibrillar IgA deposits in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1993; 129:456.
76. Ohata C, Ishii N, Niizeki H, Shimomura Y, Furumura M, Inoko H, et al. Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 2015 Jun 26. doi: 10.1111/bjd.13965.
77. Bonciolini V, Bonciani D, Verdelli A, et al. Newly described clinical and immunopathological feature of dermatitis herpetiformis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:967974.
78. Van L, Browning JC, Krishnan RS, et al. Dermatitis herpetiformis: potential for confusion with linear IgA bullous dermatosis on direct immunofluorescence. *Dermatol Online J* 2008; 14:21.
79. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS 3rd. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007; 46:910.
80. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, et al. 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994; 131:541.
81. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:1027.

82. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, et al. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002; 195:747.
83. Hull CM, Liddle M, Hansen N, et al. Elevation of IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2008; 159:120.
84. Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L, et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999; 113:133.
85. Borroni G, Biagi F, Ciocca O, et al. IgA anti-epidermal transglutaminase autoantibodies: a sensible and sensitive marker for diagnosis of dermatitis herpetiformis in adult patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:836.
86. Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, et al. Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:39.
87. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, et al. IgA antiepidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis: a significant but not complete response to a gluten-free diet treatment. *Br J Dermatol* 2015; 172:1139.
88. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karnewska K, Farrell T, Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin a deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:1295-300.
89. Samolitis NJ, Hull CM, Leiferman KM, Zone JJ. Dermatitis herpetiformis and partial IgA deficiency. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(5 suppl):S206-9.

90. Fry L, Leonard JN, Swain F, et al. Long term follow-up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. *Br J Dermatol* 1982; 107:631.
91. Egan CA, O'Loughlin S, Gormally S, Powell FC. Dermatitis Herpetiformis: a review of fifty-four patients. *Ir J Med Sci* 1997; 166:241.
92. Cardones AR, Hall RP 3rd. Management of dermatitis herpetiformis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32:275.
93. Sanders SW, Zone JJ. The relationship between dapsone dose, serum concentration and disease severity in dermatitis herpetiformis. *Arzneimittelforschung* 1986; 36:146.
94. Reunala T, Blomqvist K, Tarpila S, et al. Gluten-free diet in dermatitis herpetiformis. I. Clinical response of skin lesions in 81 patients. *Br J Dermatol* 1977; 97:473.
95. Nino M, Ciacci C, Delfino M. A long-term gluten-free diet as an alternative treatment in severe forms of dermatitis herpetiformis. *J Dermatolog Treat* 2007; 18:10.
96. Heading RC, Paterson WD, McClelland DB, et al. Clinical response of dermatitis herpetiformis skin lesions to a gluten-free diet. *Br J Dermatol* 1976; 94:509.
97. Frödin T, Gotthard R, Hed J, et al. Gluten-free diet for dermatitis herpetiformis: the long-term effect on cutaneous, immunological and jejunal manifestations. *Acta Derm Venereol* 1981; 61:405.

98. Schalock PC, Baughman RD. Flare of dermatitis herpetiformis associated with gluten in multivitamins. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:367.
99. Parnell N, Ellis HJ, Ciclitira P. Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med* 1998;338: 1470-1.
100. Hardman CM, Garioch JJ, Leonard JN, Thomas HJ, Walker MM, Lortan JE, et al. Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med* 1997;337: 1884-7.
101. Reunala T, Collin P, Holm K, Pikkarainen P, Miettinen A, Vuolteenaho N, et al. Tolerance to oats in dermatitis herpetiformis. *Gut* 1998;43:490-3.
102. Rashid M, Butzner D, Burrows V, Zarkadas M, Case S, Molloy M, et al. Consumption of pure oats by individuals with celiac disease: a position statement by the Canadian Celiac Association. *Can J Gastroenterol* 2007;21:649-51.
103. Cooper MM. Sulfapyridine in dermatitis herpetiformis; report of case under 11 years of continuous treatment. *U S Armed Forces Med J* 1958; 9:907.
104. Costello MJ. Sulfapyridine in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Arch Derm Syphilol* 1947; 56:614.
105. Willstead E, Lee M, Wong LC, Cooper A. Sulfasalazine and dermatitis herpetiformis. *Australas J Dermatol* 2005; 46:101.
106. Goldstein BG, Smith JG Jr. Sulfasalazine in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:697.

107. Lowney ED. Use of sulfasalazine in dermatitis herpetiformis in young people. *Arch Dermatol* 1978; 114:1553.
108. Lara-Corrales I, Pope E. Autoimmune blistering diseases in children. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29:85.
109. Hervonen K, Salmi TT, Kurppa K, et al. Dermatitis herpetiformis in children: a long-term follow-up study. *Br J Dermatol* 2014; 171:1242.
110. Catassi C et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343:200-3.
111. Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989; 298:527.
112. Haas SV. Celiac disease, its specific treatment and cure without nutritional relapse. *JAMA* 1932; 99:448.
113. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of GheeHerter. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1941; 85:1715.
114. Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42:34.
115. Van de Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42:223.
116. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 1954; 2:1318.

117. Green PH, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 May;135(5):1099-106.
118. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.
119. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, Trovato C, Cesana BM, Quatrini M, et al. Gluten intolerance: gender- and age-related differences in symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:15-9.
120. Kagnoff MF. Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic, and immunologic components. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:405.
121. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:234.
122. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137:834.
123. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:695.
124. Husby S, Olsson C, Ivarsson A. Celiac disease and risk management of gluten. In: Madsen CB, Crevel RWR, Mills C, Taylor SL, editors. *Risk management for food allergy*. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 129-52.

125. Tanpowpong P, Camargo CA. Early-life vitamin D deficiency and childhood-onset coeliac disease. *Public Health Nutr* 2014;17:823-6. 45.
126. Lebwohl B, Green PHR, Murray JA. Season of birth in a nationwide cohort of coeliac disease patients. *Arch Dis Child* 2013;98:48-51. 46.
127. Riddle MS, Murray JA, Cash BD, Pimentel M, Porter CK. Pathogen-specific risk of celiac disease following bacterial causes of foodborne illness: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2013;58:3242-5.
128. Welander A, Tjernberg AR, Montgomery SM, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Infectious disease and risk of later celiac disease in childhood. *Pediatrics* 2010;125: e530-6.
129. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43-52.
130. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, et al. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006; 119:355.e9.
131. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:359.
132. Jamma S, Rubio-Tapia A, Kelly CP, et al. Celiac crisis is a rare but serious complication of celiac disease in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:587.

133. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, et al. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:691.
134. West J, Logan RF, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:59.
135. Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35:1215.
136. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117:297.
137. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, et al. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001; 49:502.
138. Emilsson L, Wijmenga C, Murray JA, Ludvigsson JF. Autoimmune Disease in First-Degree Relatives and Spouses of Individuals With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jul;13(7):1271-1277.
139. Corazza GR, Di Sario A, Sacco G, et al. Subclinical coeliac disease: an anthropometric assessment. *J Intern Med* 1994; 236:183.
140. Holmes GK. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:68.

141. Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci* 2003; 24:311.
142. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, et al. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:490.
143. Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, Addolorato G, Padalino C, Candelli M, et al. Association between migraine and Celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *Am J Gastroenterol*. 2003 Mar;98(3):625-9.
144. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, et al. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1314.
145. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, et al. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci* 1998; 43:673.
146. Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med* 1996; 334:1163.
147. Murray JA, McLachlan S, Adams PC, et al. Association between celiac disease and iron deficiency in Caucasians, but not non-Caucasians. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:808.
148. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2099.

149. Kemppainen T, Kröger H, Janatuinen E, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999; 24:249.
150. Shaker JL, Brickner RC, Findling JW, et al. Hypocalcemia and skeletal disease as presenting features of celiac disease. *Arch Intern Med* 1997; 157:1013.
151. Mustalahti K, Collin P, Sievänen H, et al. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet* 1999; 354:744.
152. West J, Logan RF, Card TR, et al. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125:429.
153. McKinley M, Leibowitz S, Bronzo R, et al. Appropriate response to pneumococcal vaccine in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:113.
154. Schuppan D, Hahn EG. Celiac disease and its link to type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 1:597.
155. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, et al. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabet Med* 1998; 15:38.
156. Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, et al. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2210.

157. Talal AH, Murray JA, Goeken JA, Sivitz WI. Celiac disease in an adult population with insulin-dependent diabetes mellitus: use of endomysial antibody testing. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1280.
158. Seissler J, Schott M, Boms S, et al. Autoantibodies to human tissue transglutaminase identify silent coeliac disease in Type I diabetes. *Diabetologia* 1999; 42:1440.
159. Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent coeliac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17:441.
160. Hummel M, Bonifacio E, Stern M, et al. Development of celiac disease-associated antibodies in offspring of parents with type I diabetes. *Diabetologia* 2000; 43:1005.
161. Myth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2767.
162. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, et al. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997; 131:306.
163. Gale L, Wimalaratna H, Brotodiharjo A, Duggan JM. Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. *Gut* 1997; 40:492.
164. Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352:26.

165. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29:654.
166. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:33.
167. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, et al. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:63.
168. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122:881.
169. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998; 42:120.
170. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:328.
171. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994; 35:844.
172. Badenhoop K, Dieterich W, Segni M, et al. HLA DQ2 and/or DQ8 is associated with celiac disease-specific autoantibodies to tissue transglutaminase in families with thyroid autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1648.

173. Nachman F, Vázquez H, González A, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:214.
174. Thompson JS, Lebwohl B, Reilly NR, et al. Increased incidence of eosinophilic esophagitis in children and adults with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:e6.
175. Verzegnassi F, Bua J, De Angelis P, et al. Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is it just a casual association? *Gut* 2007; 56:1029.
176. Quaglietta L, Coccorullo P, Miele E, et al. Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is there an association? *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:487.
177. Ooi CY, Day AS, Jackson R, et al. Eosinophilic esophagitis in children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:1144.
178. Leslie C, Mews C, Charles A, Ravikumara M. Celiac disease and eosinophilic esophagitis: a true association. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:397.
179. Breen EG, Coghlan G, Connolly EC, et al. Increased association of ulcerative colitis and coeliac disease. *Ir J Med Sci* 1987; 156:120.
180. Falchuk KR, Falchuk ZM. Selective immunoglobulin a deficiency, ulcerative colitis, and gluten-sensitive enteropathy--a unique association. *Gastroenterology* 1975; 69:503.

181. Shah A, Mayberry JF, Williams G, et al. Epidemiological survey of coeliac disease and inflammatory bowel disease in first-degree relatives of coeliac patients. *Q J Med* 1990; 74:283.
182. Ferguson R, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:65.
183. Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, et al. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet* 2000; 356:399.
184. Kumar A, Meena M, Begum N, et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertil Steril* 2011; 95:922.
185. Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:76.
186. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, et al. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999; 14:2759.
187. Collin P, Vilska S, Heinonen PK, et al. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39:382.
188. Soni S, Badawy SZ. Celiac disease and its effect on human reproduction: a review. *J Reprod Med* 2010; 55:3.

189. Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VW, Uitterlinden AG, et al. Levels of antibodies against tissue transglutaminase during pregnancy are associated with reduced fetal weight and birth weight. *Gastroenterology* 2013; 144:726.
190. Tata LJ, Card TR, Logan RF, et al. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 128:849.
191. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, et al. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis* 1994; 12:186.
192. Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: 2. Sex hormones. *Gut* 1983; 24:127.
193. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002; 105:2611.
194. Curione M, Barbato M, De Biase L, et al. Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1999; 354:222.
195. Lähteenoja H, Toivanen A, Viander M, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci* 1998; 106:899.
196. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1136.
197. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009; 302:1171.

198. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137:88.
199. Logan RF, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 1989; 97:265.
200. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:356.
201. Nielsen OH, Jacobsen O, Pedersen ER, et al. Non-tropical sprue. Malignant diseases and mortality rate. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:13.
202. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123:1428.
203. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002; 287:1413.
204. Anderson LA, McMillan SA, Watson RG, et al. Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or "gluten sensitivity". *World J Gastroenterol* 2007; 13:146.
205. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003; 115:191.
206. Card TR, West J, Holmes GK. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:769.

207. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, et al. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:730.
208. Abdul Sultan A, Crooks CJ, Card T, Tata LJ, Fleming KM, West J. Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis. *Gut*. 2015 Aug;64(8):1220-6. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308285. Epub 2014 Oct 24.
209. Emilsson L, Lebowitz B, Sundström J, Ludvigsson JF. Cardiovascular disease in patients with coeliac disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2015 Oct;47(10):847-52. doi: 10.1016/j.dld.2015.06.004. Epub 2015 Jun 16.
210. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47:121.
211. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656.
212. Casella S, Zanini B, Lanzarotto F, et al. Celiac disease in elderly adults: clinical, serological, and histological characteristics and the effect of a gluten-free diet. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:1064.
213. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013; 62:996.

214. Evans KE, Aziz I, Cross SS, et al. A prospective study of duodenal bulb biopsy in newly diagnosed and established adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1837.
215. Kurien M, Evans KE, Hopper AD, et al. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc* 2012; 75:1190.
216. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2008; 67:1082.
217. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, et al. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:717.
218. Cammarota G, Martino A, Pirozzi GA, et al. Direct visualization of intestinal villi by high-resolution magnifying upper endoscopy: a validation study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:732.
219. Lo A, Guelrud M, Essenfled H, Bonis P. Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:377.
220. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):136-60.

221. Fuertes I, Mascaró JM, Bombí JA, Iranzo P. A retrospective study of clinical, histological, and immunological characteristics in patients with dermatitis herpetiformis. The experience of Hospital Clinic de Barcelona, Spain, between 1980 and 2000 and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Nov;102(9):699-705.
222. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003 Apr;64(4):469-77.
223. Jakes AD, Bradley S, Donlevy L. Dermatitis herpetiformis. *BMJ*. 2014. 16;348: g2557.

